

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

allgemeinen Formel $R^9-C(=O)-LG$, worin R^9 die vorstehend genannte Bedeutung hat und LG für eine Abgangsgruppe, vorzugsweise für einen Halogen-Rest steht, oder in einem Reaktionsmedium in Gegenwart wenigstens eines Kupplungsreagenzes ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $R^9-C(=O)-OH$, worin R^9 die vorstehend genannte Bedeutung hat, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt wird, worin R^2 bis R^4 , m und n die vorstehend genannte Bedeutung haben und R^1 für $-C(=O)-R^9$ steht, und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird

oder

wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel II in einem Reaktionsmedium ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel $R^{10}-S(=O)_2-LG$, worin R^{10} die vorstehend genannte Bedeutung hat und LG für eine Abgangsgruppe, vorzugsweise für einen Halogen-Rest steht, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt wird, worin R^2 bis R^4 , m und n die vorstehend genannte Bedeutung haben und R^1 für $-S(=O)_2-R^{10}$ steht, und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird.

Bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel II mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel $R^5-N=C=O$, worin R^5 die vorstehend angegebene Bedeutung hat, oder mit einem Isothiocyanat der allgemeinen Formel $R^7-N=C=S$, worin R^7 die vorstehend angegebene Bedeutung hat, in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetonitril, Toluol, Dimethylformamid, Benzol, Ethanol, Methanol, Wasser und entsprechenden Mischungen, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base, bevorzugt in Gegenwart wenigstens einer Base ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, 4,4-Dimethylaminopyridin und Diisopropylethylamin, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt, worin R^1 für $-C(=O)-NR^5R^6$ oder $-C(=S)-NR^7R^8$ steht, und R^6 und R^8 jeweils für einen Wasserstoff-Rest stehen.

Ebenfalls bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel $LG-R^1$, worin R^1 die vorstehend angegebene Bedeutung hat mit Ausnahme von $-C(=O)-NR^5R^6$, $-C(=S)-NR^7R^8$, $-C(=O)-R^9$ und -

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

$S(=O)-R^{10}$, und LG für eine Abgangsgruppe, bevorzugt für ein Halogen-Atom, besonders bevorzugt für ein Chloratom steht, in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dichlormethan, Toluol, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Diethylether, Dioxan und entsprechenden Mischungen ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base, bevorzugt in Gegenwart wenigstens eines Metallhydridsalzes, besonders bevorzugt in Gegenwart von Natrium- und/oder Kaliumhydrid, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 die vorstehend angegebene Bedeutung mit Ausnahme von $-C(=O)-NR^5R^6$, $-C(=S)-NR^7R^8$, $-C(=O)-R^9$ und $-S(=O)-R^{10}$ hat, umgesetzt.

Weiterhin bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel $R^1-C(=O)-H$, worin R^1 die vorstehend genannte Bedeutung mit Ausnahme von $-C(=O)-NR^5R^6$, $-C(=S)-NR^7R^8$, $-C(=O)-R^9$ und $-S(=O)-R^{10}$ hat, in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diethylether, Tetrahydrofuran, Methanol, Ethanol, Dichlormethan, Toluol und entsprechenden Mischungen, unter Zusatz wenigstens eines Reduktionsmittels, vorzugsweise unter Zusatz wenigstens eines Reduktionsmittels ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumborhydrid, Natriacetoxyborhydrid, Natriumcyanoborhydrid und Boran-Pyridin-Komplex (Pyridin-Boran, $BH_3 \cdot C_5H_5N$), besonders bevorzugt in Gegenwart von Boran-Pyridin-Komplex, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 die vorstehend angegebene Bedeutung mit Ausnahme von $-C(=O)-NR^5R^6$, $-C(=S)-NR^7R^8$, $-C(=O)-R^9$ und $-S(=O)-R^{10}$ hat, umgesetzt.

Ebenfalls bevorzugt werden Verbindungen der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel II mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel $R^9-C(=O)-OH$, worin R^9 die vorstehend genannte Bedeutung hat, in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diethylether, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methanol, Ethanol, Dimethylformamid, Dichlormethan und entsprechenden Mischungen, ggf. in Gegenwart wenigstens eines Kupplungsreagenzes, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N,N'-Carbonyldiimidazol, 1-Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphat (BOP), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI), N-[(Dimethylamino)-1H-1, 2, 3-

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

triazolo[4, 5-b]pyridino-1-ylmetylen]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphat N-oxid (HATU), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphat (HBTU), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborat (TBTU), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt), ggf. in Gegenwart wenigstens einer anorganischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat, oder wenigstens einer organischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin und Diisopropylethylamin vorzugsweise bei Temperaturen von -70°C bis 100°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ für -C(=O)-R⁹ steht, umgesetzt.

Ebenfalls bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Carbonsäurederivaten bzw. Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel R⁹-C(=O)-LG, wobei R⁴ die vorstehend genannte Bedeutung hat und LG für einen Halogen-Rest, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht, in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diethylether, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methanol, Ethanol, Dimethylformamid, Dichlormethan und entsprechenden Mischungen, ggf. in Gegenwart wenigstens einer organischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin, Pyridin und Diisopropylamin, oder wenigstens einer anorganischen Base bei Temperaturen von vorzugsweise -70°C bis 100°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt.

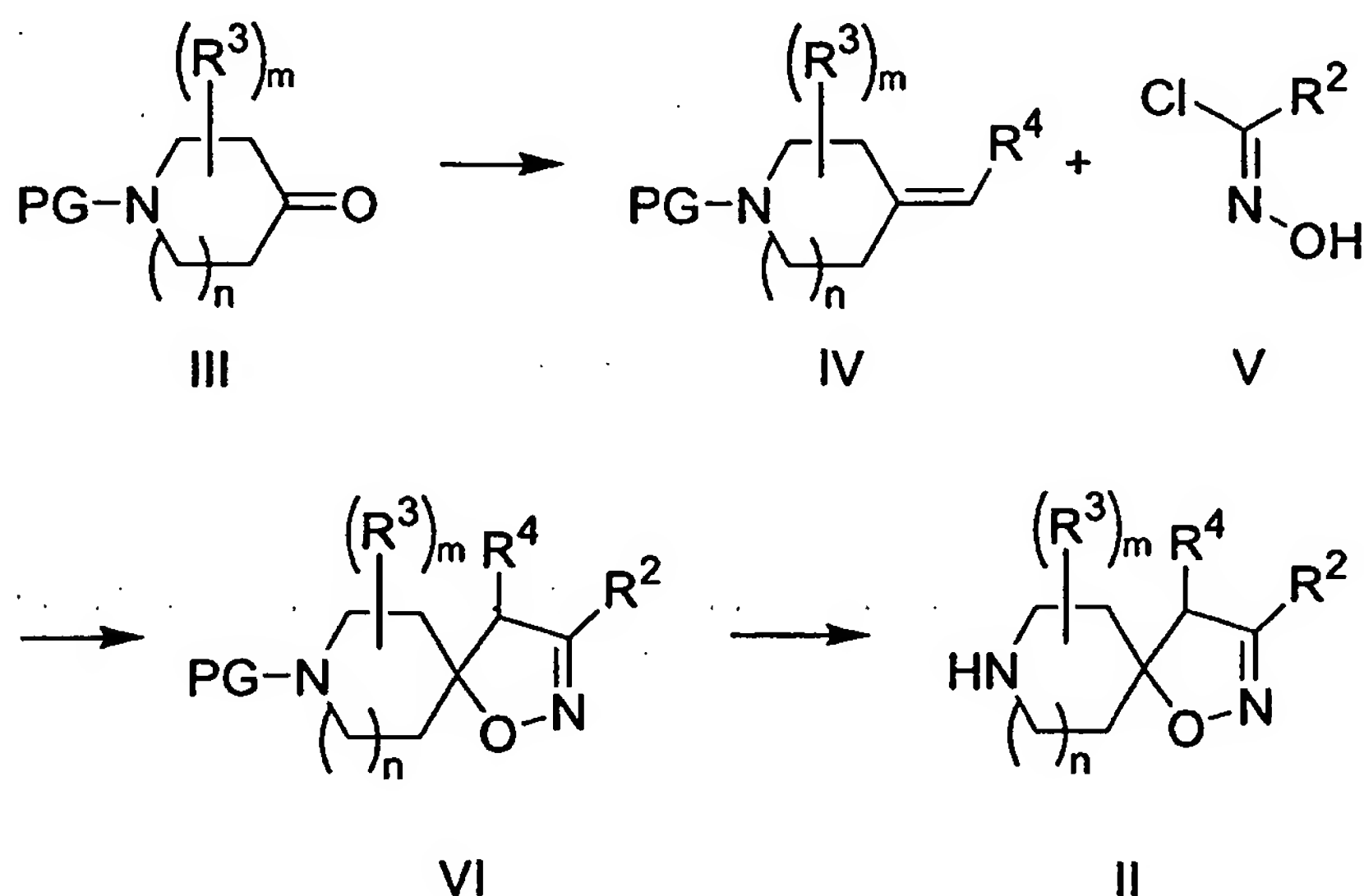
Ebenfalls bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Sulfonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel LG-S(=O)₂-R¹⁰, worin R¹⁰ die vorstehend angegebene Bedeutung haben und LG für eine Abgangsgruppe, bevorzugt für ein Halogen-Atom, besonders bevorzugt für ein Chloratom steht, in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diethylether, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methanol, Ethanol, Dimethylformamid, Dichlormethan und entsprechenden Mischungen, ggf. in Gegenwart einer organischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, 4,4-Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin, Pyridin und Diisopropylethylamin, oder einer anorganischen Base, bei Temperaturen von

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

vorzugsweise -70°C bis 100°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ für -S(=O)₂-R¹⁰ steht, umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich wie in Schema 1. beschrieben erhalten.



Schema 1.

In Stufe 1 werden Verbindungen der allgemeinen Formel III, worin m, n und R³ die vorstehend genannte Bedeutung haben und PG für eine Schutzgruppe, bevorzugt für eine tert-Butyloxycarbonyl-Gruppe, steht, in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise in einem Reaktionsmedium ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tetrahydrofuran, Toluol, Diethylether und entsprechenden Mischungen, mit einem Reagenz zur Umwandlung von Carbonylgruppen in Doppelbindungen, bevorzugt mit einem Wittig-Reagenz der allgemeinen Formel R₃P(CH₂)R⁴X; worin R für einen Aryl-Rest steht, X für ein Halogenatom steht und R⁴ die vorstehend genannte Bedeutung hat; oder einem Wittig-Horner-Reagenz der allgemeinen Formel (RO)₂-P(=O)-(CH₂)-R⁴, worin R für einen Aryl-Rest steht und R⁴ die vorstehend genannte Bedeutung hat, besonders bevorzugt mit Methyltriphenylphosphoniumbromid, bei Temperaturen zwischen 0°C und 30 °C in Gegenwart einer Base, bevorzugt in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholatsalzes, besonders bevorzugt in Gegenwart von Kalium-tert-

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

butylat zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV, worin m, n, R³, R⁴ und PG die vorstehend genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

In Stufe 2 werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV in einem Reaktionsmedium, bevorzugt in einem Reaktionsmedium ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Tetrahydrofuran, Dichlormethan und entsprechenden Mischungen, in Gegenwart wenigstens einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat, Lithiumhydroxid, Triethylamin oder N-Diisopropylethylamin, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V, worin R² die vorstehend genannte Bedeutung hat, bei Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI, worin m, n, PG, R², R³ und R⁴ die vorstehend genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

In Stufe 3 werden Verbindungen der allgemeinen Formel VI, worin PG für eine tert-Butyloxycarbonyl-Gruppe steht, in einem Reaktionsmedium vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Ethanol, Isopropanol, Wasser, Diethylether, Tetrahydrofuran sowie entsprechenden Mischungen in Gegenwart wenigstens einer Säure vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure und Essigsäure bei Temperaturen von vorzugsweise 20 bis 30 °C zu Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt. Besonders bevorzugt erfolgt die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel VI in einer 5 M Salzsäure-Lsg. in Isopropanol bei einer Temperatur von vorzugsweise 20 bis 30 °C zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II in Form eines entsprechenden Hydrochlorids.

Die Verbindungen der vorstehend angegebenen Formeln R₃P(CH₂)R⁴X, (RO)₂-P(=O)-(CH₂)-R⁴, R¹-C(=O)-H, LG-R¹, LG-R⁶, LG-R⁸, R⁵-N=C=O, R⁷-N=C=S, III, V, R¹⁰-S(=O)₂-LG, R⁹-C(=O)-LG und R⁹-C(=O)-OH sind jeweils am Markt käuflich erhältlich und können auch nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die vorstehend beschriebenen Umsetzungen können jeweils unter den üblichen dem Fachmann geläufigen Bedingungen, beispielsweise in Hinblick auf Druck oder Reihenfolge der Zugabe der Komponenten durchgeführt werden. Ggf. kann die unter

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

den jeweiligen Bedingungen optimale Verfahrensführung vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden. Die nach den vorstehend beschriebenen Umsetzungen erhaltenen Zwischen- und Endprodukte können jeweils, falls gewünscht und/oder erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden gereinigt und/oder isoliert werden. Geeignete Reinigungsverfahren sind beispielsweise Extraktionsverfahren und chromatographische Verfahren wie Säulenchromatographie oder präparative Chromatographie. Sämtliche der vorstehend beschriebenen Verfahrensschritte sowie jeweils auch die Reinigung und/oder Isolierung von Zwischen- oder Endprodukten können teilweise oder vollständig unter einer Inertgasatmosphäre, vorzugsweise unter Stickstoffatmosphäre, durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I, Ia und Ib, im Folgenden nur als Spiro-Verbindungen der allgemeinen Formel I bezeichnet, sowie entsprechende Stereoisomere können sowohl in Form ihrer freien Basen, ihrer freien Säuren wie auch in Form entsprechender Salze, insbesondere physiologisch verträglicher Salze, isoliert werden. Die freien Basen der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I sowie entsprechender Stereoisomere können beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in die entsprechenden Salze, vorzugsweise physiologisch verträglichen Salze, überführt werden. Die freien Basen der jeweiligen substituierten Spiro-Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I und entsprechender Stereoisomere können ebenfalls mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführt werden. Entsprechend können die freien Säuren der substituierten Spiro-Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I und entsprechender Stereoisomere durch Umsetzung mit einer geeigneten Base in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführt werden. Beispielhaft seien die Alkalimetallsalze,

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Erdalkalimetallsalze oder Ammoniumsalze $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, worin $x = 0, 1, 2, 3$ oder 4 ist und R für einen linearen oder verzweigten C_{1-4} -Alkyl-Rest steht, genannt.

Die erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I und entsprechender Stereoisomere können ggf., ebenso wie die entsprechenden Säuren, die entsprechenden Basen oder Salze dieser Verbindungen, nach üblichem, dem Fachmann bekannten Methoden auch in Form ihrer Solvate, vorzugsweise in Form ihrer Hydrate, erhalten werden.

Sofem die erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I nach ihrer Herstellung in Form einer Mischung ihrer Stereoisomeren, vorzugsweise in Form ihrer Racemate oder anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden. Beispielfhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler stationärer Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt werden.

Die erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I und entsprechende Stereoisomere sowie jeweils die entsprechenden Säuren, Basen, Salze und Solvate sind toxikologisch unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Spiro-Verbindung der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I, jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Form eines entsprechenden Salzes, oder jeweils in Form eines entsprechenden Solvates, sowie ggf. einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe.

Diese erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich insbesondere zur Vanilloid-Rezeptor 1-(VR1/TRPV1)-Regulation, vorzugsweise zur Vanilloid-Rezeptor 1-(VR1/TRPV1)-Hemmung und/oder zur Vanilloid-Rezeptor 1(VR1/TRPV1)-Stimulation.

Ebenfalls bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch Vanilloid-Rezeptoren 1 vermittelt werden.

Bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz; Gelenkschmerz; Migräne; Depressionen; Nervenleiden; Nervenverletzungen; neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Morbus Huntington; kognitiven Dysfunktionen, vorzugsweise kognitiven Mangelzuständen, besonders bevorzugt Gedächtnisstörungen; Epilepsie; Atemwegserkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asthma und Lungenentzündung; Husten; Harninkontinenz; einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB); Magengeschwüren; Reizdarmsyndrom; Schlaganfällen; Augenreizungen; Hautreizungen; neurotischen Hauterkrankungen; Entzündungskrankheiten, vorzugsweise Entzündungen des Darmes; Diarrhöe; Pruritus; Störungen der Nahrungsaufnahme, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bulimie, Kachexie, Anorexie und Fettleibigkeit; Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Medikamentenabhängigkeit; Toleranzentwicklung gegenüber Medikamenten, vorzugsweise gegenüber natürlichen oder synthetischen Opioiden; Drogenabhängigkeit; Drogenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Drogenabhängigkeit; Alkoholabhängigkeit; Alkoholmissbrauch und

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Entzugerscheinungen bei Alkoholabhängigkeit; zur Diurese; zur Antinatriurese; zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems; zur Vigilanzsteigerung; zur Libidosteigerung; zur Modulation der Bewegungsaktivität; zur Anxiolyse; zur Lokalanästhesie und/oder zur Hemmung unerwünschter Nebenwirkungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hyperthermie, Bluthochdruck und Verengung der Bronchien, ausgelöst durch die Verabreichung von Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1-Rezeptoren)-Agonisten, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Capsaicin, Resiniferatoxin, Olvanil, Arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, Nuvanil und Capsavanil.

Besonders bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz; Migräne; Depressionen; neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Morbus Huntington; kognitiven Dysfunktionen, vorzugsweise kognitiven Mangelzuständen, besonders bevorzugt Gedächtnisstörungen; Harninkontinenz; einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB); Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Medikamentenabhängigkeit; Toleranzentwicklung gegenüber Medikamenten, vorzugsweise Toleranzentwicklung gegenüber natürlichen oder synthetischen Opioiden; Drogenabhängigkeit; Drogenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Drogenabhängigkeit; Alkoholabhängigkeit; Alkoholmissbrauch und Entzugerscheinungen bei Alkoholabhängigkeit.

Ganz besonders bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz, und/oder Harninkontinenz.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen Spiro-Verbindung einschließlich der vorstehend

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

ausgenommenen Verbindungen sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vanilloid-Rezeptor 1-(VR1/TRPV1)-Regulation, vorzugsweise zur Vanilloid-Rezeptor 1-(VR1/TRPV1)-Hemmung und/oder zur Vanilloid-Rezeptor 1(VR1/TRPV1)-Stimulation.

Bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindung einschließlich der vorstehend ausgenommenen Verbindungen sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch Vanilloid-Rezeptoren 1 vermittelt werden.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen Spiro-Verbindung einschließlich der vorstehend ausgenommenen Verbindungen sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz und Gelenkschmerz.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen Spiro-Verbindung einschließlich der vorstehend ausgenommenen Verbindungen sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Migräne; Depressionen; Nervenleiden; Nervenverletzungen; neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Morbus Huntington; kognitiven Dysfunktionen, vorzugsweise kognitiven Mangelzuständen, besonders bevorzugt Gedächtnisstörungen; Epilepsie; Harninkontinenz; einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB); Magengeschwüren; Reizdarmsyndrom; Schlaganfällen; Diarrhöe; Pruritus; Störungen der Nahrungsaufnahme, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bulimie, Kachexie, Anorexie und Fettleibigkeit;

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Medikamentenabhängigkeit; Toleranzentwicklung gegenüber Medikamenten, vorzugsweise gegenüber natürlichen oder synthetischen Opioiden; Drogenabhängigkeit; Drogenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Drogenabhängigkeit; Alkoholabhängigkeit; Alkoholmissbrauch und Entzugerscheinungen bei Alkoholabhängigkeit; zur Diurese; zur Antinatriurese; zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems; zur Vigilanzsteigerung; zur Libidosteigerung; zur Modulation der Bewegungsaktivität; zur Anxiolyse; zur Lokalanästhesie und/oder zur Hemmung unerwünschter Nebenwirkungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hyperthermie, Bluthochdruck und Verengung der Bronchien, ausgelöst durch die Verabreichung von Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1-Rezeptoren)-Agonisten, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Capsaicin, Resiniferatoxin, Olvanil, Arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, Nuvanil und Capsavanil.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen Spiro-Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Atemwegserkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asthma und Lungenentzündung; Husten; Augenreizungen; Hautreizungen; neurotischen Hauterkrankungen und Entzündungskrankheiten, vorzugsweise Entzündungen des Darmes.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindung einschließlich der vorstehend ausgenommenen Verbindungen sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz; Migräne; Depressionen; neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer,

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Morbus Parkinson und Morbus Huntington; kognitiven Dysfunktionen, vorzugsweise kognitiven Mangelzuständen, besonders bevorzugt Gedächtnisstörungen; Harninkontinenz; einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB); Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Medikamentenabhängigkeit; Toleranzentwicklung gegenüber Medikamenten, vorzugsweise Toleranzentwicklung gegenüber natürlichen oder synthetischen Opioiden; Drogenabhängigkeit; Drogenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Drogenabhängigkeit; Alkoholabhängigkeit; Alkoholmissbrauch und Entzugerscheinungen bei Alkoholabhängigkeit.

Noch weiter bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindung einschließlich der vorstehend ausgenommenen Verbindungen sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz, und/oder Harninkontinenz.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel eignet sich zur Verabreichung an Erwachsene und Kinder einschließlich Kleinkindern und Säuglingen.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiform, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflaster, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, ggf. zu Tabletten verpreßt, in Kapseln abgefüllt oder in einer Flüssigkeit suspendiert, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

Neben wenigstens einer substituierten Spiro-Verbindung der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I, ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihres Racemates oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder ggf. in Form eines

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

entsprechenden Salzes oder jeweils in Form eines entsprechenden Solvates, enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel üblicherweise weitere physiologisch verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die beispielsweise ausgewählt werden können aus der Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln, oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen, Konservierungsstoffen, Sprengmitteln, Gleitmitteln, Schmiermitteln, Aromen und Bindemitteln.

Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Die in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel zum Einsatz kommenden erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindungen in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die jeweilige erfindungsgemäße substituierte Spiro-Verbindung auch verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von üblichen, aus dem Stande der Technik bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in „Remington's Pharmaceutical Sciences“, Herausgeber A.R. Gennaro, 17. Auflage, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93 beschrieben sind. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung. Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindungen der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom Gewicht oder Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 75

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

mg/kg, besonders bevorzugt 0,05 bis 50 mg/kg, Körpergewicht des Patienten wenigstens einer solchen erfindungsgemäßen Verbindung appliziert.

Pharmakologische Methoden:

I. Funktionelle Untersuchung am Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1-Rezeptor)

Die agonistische bzw. antagonistische Wirkung der zu untersuchenden Substanzen am Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1) der Spezies Ratte kann mit folgendem Assay bestimmt werden. Gemäß diesem Assay wird der Ca^{2+} -Einstrom durch den Rezeptorkanal mit Hilfe eines Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffs (Typ Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden Niederlande) im Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) quantifiziert.

Methode:

Komplett-Medium: 50 mL HAMS F12 Nutrient Mixture (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) mit
10 Vol-% FCS (fetal calf serum, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland, hitzeinaktiviert);
2mM L-Glutamin (Sigma, München, Deutschland);
1 Gew-% AA-Lösung (Antibiotika/Antimykotika-Lösung, PAA, Pasching, Österreich)
und 25 ng/ml Medium NGF (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland)

Zellkultur-Platte: Poly-D-Lysin-beschichtete, schwarze 96-Loch-Platten mit klarem Boden (96 well black/clear plate, BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland) werden zusätzlich mit Laminin (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) beschichtet, indem Laminin auf eine Konzentration 100 µg/mL mit PBS (Ca-Mg-free PBS, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) verdünnt wird. Es werden Aliquots mit einer Konzentration von 100 µg/mL an Laminin entnommen und bei -20 °C gelagert. Die Aliquots werden mit PBS im Verhältnis 1:10 auf 10 µg/mL Laminin verdünnt und jeweils 50 µL der Lösung in eine Vertiefung der Zellkultur-Platte pipettiert. Die Zellkultur-Platten werden mindestens zwei Stunden bei 37 °C inkubiert, die überstehende Lösung abgesaugt und die Vertiefungen werden jeweils zweimal mit

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

PBS gewaschen. Die beschichteten Zellkultur-Platten werden mit überstehendem PBS aufbewahrt und dieses erst direkt vor der Aufgabe der Zellen entfernt.

Präparation der Zellen:

Enthaupteten Ratten wird die Wirbelsäule entnommen und diese direkt in kalten, d. h. in einem Eisbad befindlichen, HBSS-Puffer (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) versetzt mit 1 Vol-% (Volumenprozent) einer AA-Lösung (Antibiotika/Antimykotika-Lösung, PAA, Pasching, Österreich) gelegt. Die Wirbelsäule wird längs durchtrennt und zusammen mit Fascien dem Wirbelkanal entnommen. Anschließend werden die Dorsalwurzelganglien (DRGs; dorsal root ganglia) entnommen und wiederum in kaltem HBSS-Puffer versetzt mit 1 Vol-% einer AA-Lösung aufbewahrt. Die vollständig von Blutresten und Spinalnerven befreiten DRGs werden jeweils in 500 µL kalte Collagenase Typ 2 (PAA, Pasching, Österreich) überführt und 35 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach Zugabe von 2.5 Vol-% Trypsin (PAA, Pasching, Österreich) wird weitere 10 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach der vollständigen Inkubation wird die Enzymlösung vorsichtig ab pipettiert und die zurückgebliebenen DRGs werden jeweils mit 500 µL Komplett-Medium versetzt. Die DRGs werden jeweils mehrfach suspendiert, mittels einer Spritze durch Kanülen Nr. 1, Nr. 12 und Nr. 16 gezogen und in 50 mL Falcon-Röhrchen überführt und dieses mit Komplett-Medium auf 15 mL aufgefüllt. Der Inhalt jedes Falcon-Röhrchen wird jeweils durch einen 70 µm Falcon-Filtereinsatz filtriert und 10 Minuten bei 1200 Umdrehungen und Raumtemperatur zentrifugiert. Das resultierende Pellet wird jeweils in 250 µL Komplett-Medium aufgenommen und die Zellzahl ermittelt.

Die Anzahl der Zellen in der Suspension wird auf $3 \text{ mal } 10^5$ pro mL eingestellt und jeweils 150 µL dieser Suspension in eine Vertiefung der wie vorstehend beschrieben beschichteten Zellkultur-Platten gegeben. Im Brutschrank werden die Platten bei 37 °C, 5 Vol-% CO₂ und 95 % relativer Luftfeuchtigkeit zwei bis drei Tage stehen gelassen.

Anschließend werden die Zellen mit 2 µM Fluo-4 und 0,01 Vol-% Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden Niederlande) in HBSS-Puffer (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) für 30 min bei 37 °C beladen, 3 x mit HBSS-Puffer gewaschen und nach einer weiteren Inkubation

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

von 15 Minuten bei Raumtemperatur zur Ca^{2+} -Messung im FLIPR-Assay eingesetzt. Die Ca^{2+} -abhängige Fluoreszenz wird dabei vor und nach Zugabe von Substanzen gemessen ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). Die Quantifizierung erfolgt durch die Messung der höchsten Fluoreszenzintensität (FC, Fluorescence Counts) über die Zeit.

FLIPR-Assay:

Das FLIPR-Protokoll besteht aus 2 Substanzzugaben. Zunächst werden die zu testenden Verbindungen ($10 \mu\text{M}$) auf die Zellen pipettiert und der Ca^{2+} -Einstrom mit der Kontrolle (Capsaicin $10 \mu\text{M}$) verglichen. Daraus ergibt sich die Angabe in % Aktivierung bezogen auf das Ca^{2+} -Signal nach Zugabe von $10 \mu\text{M}$ Capsaicin (CP). Nach 5 Minuten Inkubation werden 100 nM Capsaicin appliziert und ebenfalls der Einstrom von Ca^{2+} ermittelt.

Desensitisierende Agonisten und Antagonisten führen zu einer Unterdrückung des Ca^{2+} -Einstroms. Es werden % Inhibierung im Vergleich zu der maximal erreichbaren Inhibierung mit $10 \mu\text{M}$ Capsaicin berechnet.

Es werden Dreifach-Bestimmungen ($n=3$) durchgeführt und diese in mindestens 3 unabhängigen Experimenten wiederholt ($N=4$).

II. Funktionelle Untersuchungen am Vanilloid Rezeptor (VR1)

Die agonistische bzw. antagonistische Wirkung der zu untersuchenden Substanzen auf Vanilloid Rezeptor (VR1) kann auch mit dem folgenden Assay bestimmt werden. Gemäß diesem Assay wird der Ca^{2+} -Einstrom durch den Kanal mit Hilfe eines Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffs (Typ Fluo-4, Molecular Probes, Europe BV, Leiden, Niederlande) im Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) quantifiziert.

Methode:

Chinese Hamster Ovary Zellen (CHO K1-Zellen, European Collection of Cell Cultures

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

(ECACC) Großbritannien) werden stabil mit dem VR1-Gen transfiziert. Für funktionelle Untersuchungen werden diese Zellen auf Poly-D-Lysin-beschichtete, schwarze 96-Loch-Platten mit klarem Boden (BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland) in einer Dichte von 25.000 Zellen/Loch ausplattiert. Über Nacht werden die Zellen bei 37 °C und 5 % CO₂ in einem Kulturmedium (Nutrient Mixture Ham's F12, 10 Vol-% FCS (Fetal calf serum), 18 µg/ml L-Prolin) inkubiert. Am folgenden Tag werden die Zellen mit Fluo-4 (Fluo-4 2 µM, Pluronic F127 0,01 Vol-%, Molecular Probes in HBSS (Hank's buffered saline solution), Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) für 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Anschließend werden die Platten 3 mal mit HBSS-Puffer gewaschen und nach einer weiteren Inkubation von 15 Minuten bei Raumtemperatur zur Ca²⁺-Messung im FLIPR eingesetzt. Die Ca²⁺-abhängige Fluoreszenz wird dabei vor und nach Zugabe der zu untersuchenden Substanzen gemessen (Wellenlänge λ_{ex} =488 nm, λ_{em} = 540 nm). Die Quantifizierung erfolgt durch die Messung der höchsten Fluoreszenzintensität (FC, Fluorescence Counts) über die Zeit.

FLIPR-Assay:

Das FLIPR-Protokoll besteht aus 2 Substanzzugaben. Zunächst werden die zu testenden Substanzen (10µM) auf die Zellen pipettiert und der Ca²⁺-Einstrom mit der Kontrolle (Capsaicin 10 µM) verglichen (% Aktivierung bezogen auf das Ca²⁺-Signal nach Zugabe von 10 µM Capsaicin). Nach 5 Minuten Inkubation werden 100 nM Capsaicin appliziert und ebenfalls der Einstrom von Ca²⁺ ermittelt.

Desensitisierende Agonisten und Antagonisten führten zu einer Unterdrückung des Ca²⁺-Einstroms. Es werden % Inhibierung im Vergleich zu der maximal erreichbaren Inhibierung mit 10 µM Capsaicin berechnet.

III. Formalin-Test an der Maus

Die Untersuchung zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Formalin-Test an männlichen Mäusen (NMRI, 20 bis 30 g Körpergewicht, Iffa, Credo, Belgien) durchgeführt.

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Im Formalin-Test werden gemäß D. Dubuisson et al., Pain 1977, 4, 161-174 die erste (frühe) Phase (0 bis 15 Minuten nach der Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 bis 60 Minuten nach der Formalin-Injektion) unterschieden. Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T. J.Coderre et al., Pain 1993, 52, 259-285). Die entsprechenden Literaturbeschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen auf chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

In Abhängigkeit von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wird der Applikationszeitpunkt der erfindungsgemäßen Verbindungen vor der Formalin-Injektion gewählt. Die intravenöse Applikation von 10 mg/kg Körpergewicht der Testsubstanzen erfolgt 5 Minuten vor der Formalin-Injektion. Diese erfolgt durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (20 µL, 1 %-ige wäßrige Lösung) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote, so dass bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert wird, die sich in deutlichem Lecken und Beißen der betreffenden Pfote äußert.

Anschließend wird für einen Untersuchungszeitraum von drei Minuten in der zweiten (späten) Phase des Formalin-Tests (21 bis 24 Minuten nach der Formalin-Injektion) das nociceptive Verhalten durch Beobachtung der Tiere kontinuierlich erfasst. Die Quantifizierung des Schmerzverhaltens erfolgt durch Summation der Sekunden, in denen die Tiere in dem Untersuchungszeitraum ein Lecken und Beißen der betroffenen Pfote zeigen.

Der Vergleich erfolgt jeweils mit Kontrolltieren, die anstelle der erfindungsgemäßen Verbindungen Vehikel (0.9%-ige wäßrige Natriumchlorid-Lsg.) vor Formalinapplikation erhalten. Basierend auf der Quantifizierung des Schmerzverhaltens wird die Substanzwirkung im Formalin-Test als Änderung gegen die entsprechende Kontrolle in Prozent ermittelt.

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinociceptiv wirksam sind, werden die beschriebenen Verhaltensweisen der Tiere, d. h. Lecken und Beißen, reduziert bzw. aufgehoben.

IV. Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit im Writhing-Test

Die Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus, modifiziert nach I.C. Hendershot und J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 durchgeführt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Verbindungsdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der zu untersuchenden Verbindungen 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen, Deutschland; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 Gew.-% Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mit Hilfe eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten hatten. Alle Verbindungen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet.

Im Folgenden wird die Erfindung mit Hilfe einiger Beispiele erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Beispiele:

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Abkürzungen:

abs.	absolutiert
aq.	wässrig
Äq.	Stoffmengenäquivalent
Boc	tert-Butoxycarbonyl
D	Tage
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
ges.	gesättigt
MeOH	Methanol
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern (Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc.) bezogen oder nach den für den Fachmann bekannten Methoden synthetisiert.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

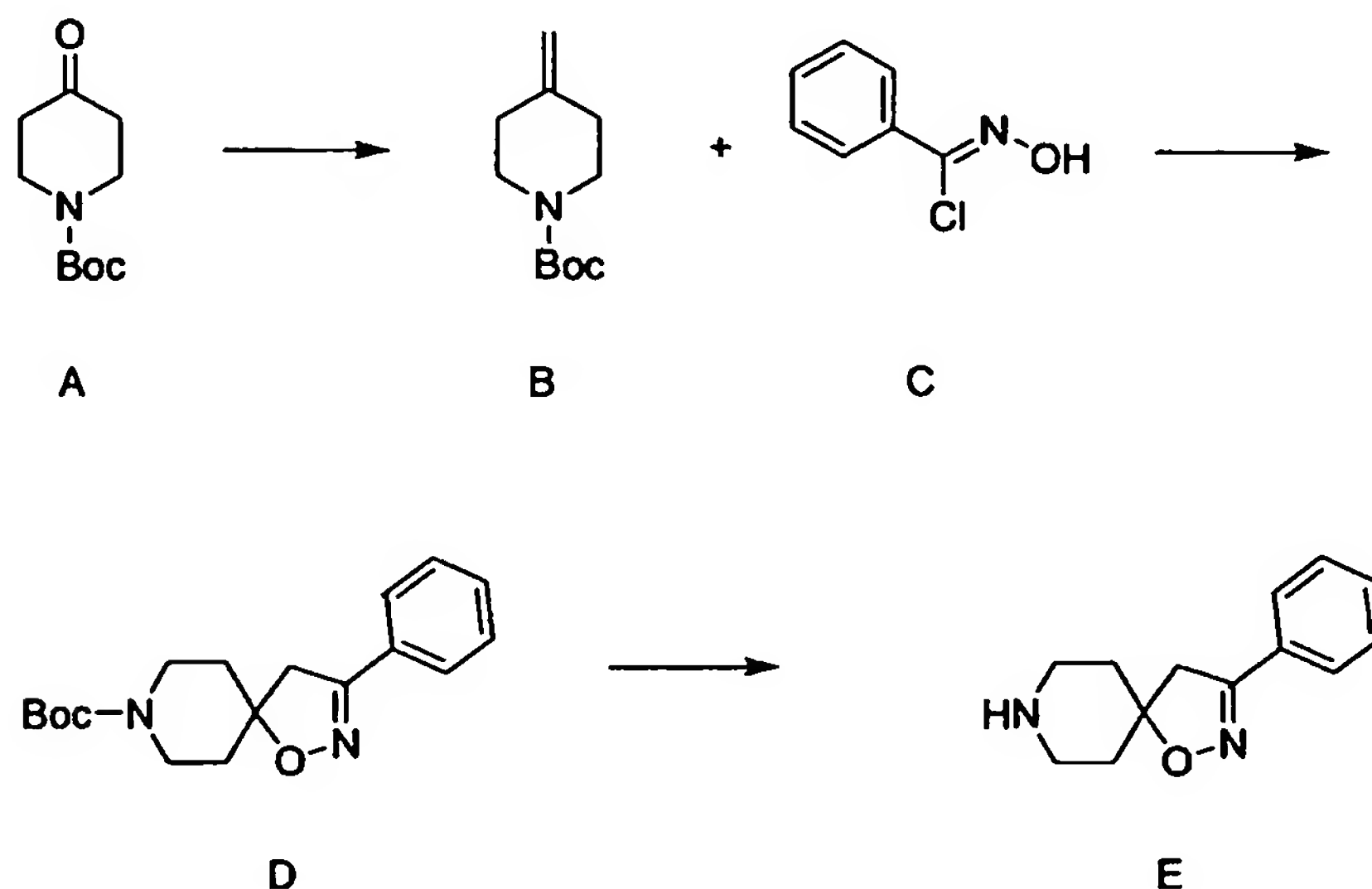
Die Mischungsverhältnisse von Lösungsmitteln, Laufmitteln oder für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Die Analytik erfolgte durch Massenspektroskopie und NMR.

Herstellung erfindungsgemäßer substituierter 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-Derivate

1. Synthese von 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en

Die Synthese von 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en (E) ist in Schema 2. verdeutlicht.



Schema 2.

Synthese von 4-Methylen-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (B)

Zu einer Suspension von 5,34 g (15 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 50 ml Diethylether wurden unter Rühren bei 0°C (Eisbad) 1,6 g (14 mmol) Kalium-tert-butylat zugegeben. Nach 15 min Rühren wurde eine Lösung von 2,00 g (10 mmol) 1-Boc-4-Piperidon (A) in 15 ml Diethylether langsam zugegeben. Man ließ die Suspension weitere 30 min bei 0°C rühren. Nach Zugabe von 60 ml 10%-iger aq. NH₄Cl-Lsg. wurde die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Chromatographie an

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Kieselgel (Hexan:EtOAc = 5:1) erhielt man 1,71 g (89%) 4-Methylen-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (B) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1,47 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.16-2.19 ppm (m, 4H, CH₂); 3.40-3.44 ppm (m, 4H, CH₂); 4,74 (s, 2H, C=CH₂).

Synthese von 1-Chlor-1-hydroxyimino-methyl-benzol (C)

Zu einer Lösung von Benzaldehydoxim (3.5 g, 28.9 mmol) in DMF (30 ml) wurde bei RT N-Chlorsuccinimid (4.63 g, 34.7 mmol) gegeben, dabei stieg die Temperatur kurzfristig auf 50 °C an. Die Reaktionsmischung wurde im Eisbad gekühlt, 3 h bei RT gerührt, mit Wasser (100 ml) unter Eiskühlung versetzt und mit Ether (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (150 ml) und ges. aq. NaCl-Lsg. (150 ml) gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt 1-Chlor-1-hydroxyimino-methyl-benzol (C) wurde als leicht gelber Feststoff (4.28 g) erhalten.

Synthese von 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester (D)

Zu einer Lösung von 4-Methylen-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (B) (39.5 g, 200 mmol) in DCM (400 ml) wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von 1-Chlor-1-hydroxyimino-methyl-benzol (C) (93.6 g, 601 mmol) in DCM (400 ml) getropft. Anschließend wurde langsam eine Lösung von Triethylamin (6.7 ml) in DCM (400 ml) zugetropft und die resultierende Mischung wurde 48 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM verdünnt und mit Wasser, 10%-iger aq. Zitronensäure-Lsg. und ges. aq. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ether (40 ml) aufgenommen, wobei das gewünschte Produkt als weißer Niederschlag ausfiel, der abgesaugt und anschließend getrocknet wurde. Es wurden 36.4 g (57 % der Theorie) des gewünschten Produkts erhalten.

Synthese von 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en (E) als Hydrochloridsalz

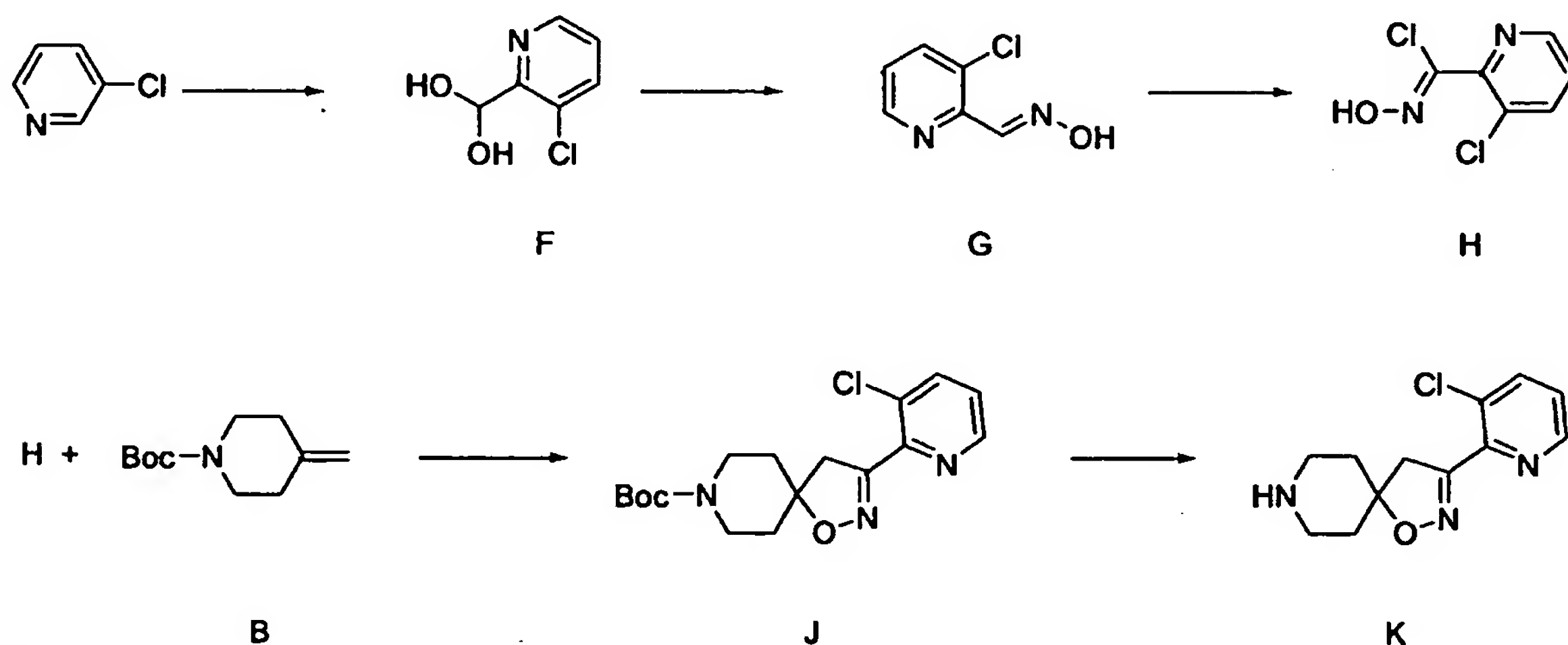
WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Eine Lösung von 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester (D) (3,08 g, 9.73 mmol) in MeOH (90 ml) wurde bei 0 °C mit konz. HCl (16.5 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird langsam zu gekühltem Ether (500 ml) gegeben. Nach 48 Stunden war ein feiner Niederschlag entstanden, der abgesaugt und getrocknet wurde. Es wurde das gewünschte Produkt (1.87 g, 76 % der Theorie) als weißer Feststoff erhalten.

2. Synthese von 3-(3-Chlorpyridin-2-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (K)

Die Synthese von 3-(3-Chlorpyridin-2-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (K) ist in Schema 3. verdeutlicht.



Schema 3.

Synthese von 3-Chlorpyridin-2-carbaldehyd (F)

Zu einer Lösung von *N,N* Dimethylaminoethanol (10.65 g, 120 mmol) in abs. THF (70 ml) wurde bei - 5 °C unter Argon innerhalb von 25 min eine 2,5 M Lösung von *n*-Butyllithium (96 ml, 240 ml) in *n*-Hexan hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei 0 °C gerührt und auf -70 °C abgekühlt. Bei einer Temperatur von -70 bis -65 °C wurde eine Lösung von 3-Chlorpyridin (3.8 ml, 4.5 g, 40 mmol) in abs. THF (60 ml) innerhalb von 10 min zugegeben und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von abs. DMF (12.3 ml, 11.7 g, 160 mmol) in THF (100 ml) innerhalb von 15 min bei -65 bis -60 °C. Die dunkelbraune Lösung

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

wurde innerhalb von 1 h auf 10 °C erwärmt. Bei einer Temperatur von -20 bis -10 °C wurde die Reaktionsmischung mit ges. Ammoniumchlorid-Lsg. hydrolysiert (120 ml). Anschließend wurde der Ansatz 30 min bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden nicht getrennt. Die organischen Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit DCM (120 ml) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (3 × 120 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und ohne Trocknung eingeeengt. Der Rückstand war ein braunes Öl, das durch Zugabe von Wasser (4 × 50 ml) und Dekantieren weiter gereinigt wurde. Nach Zugabe von DCM (250 ml) und Natriumsulfat wurde die Mischung über Nacht getrocknet und anschließend eingeeengt. Dabei wurde das Rohprodukt des 3-Chlorpyridin-2-carbaldehyds (F) als Hydrat erhalten (braunes Öl 8.73 g, theoretische Ausbeute 6.3 g). Eine chromatographische Reinigung des Rohproduktes war nicht möglich. Es wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Synthese von Chlorpyridin-2-carbaldehydoxim (G)

Das Aldehydhydrat F (6.3 g, 40 mmol) wurde in EtOH (170 ml) gelöst und nacheinander mit Hydroxylamin-hydrochlorid (4,16 g, 60 mmol) und Amberlyst A 21 (25,5 g, basischer Ionenaustauscher) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei RT gerührt und der Ionenaustauscher anschließend durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde eingeeengt, der feste braune Rückstand mit Wasser (3 × 50 ml) gewaschen und durch Filtration abgetrennt. Das Rohprodukt wurde in DCM (30 ml) aufgenommen und 30 min gerührt. Ein Feststoff wurde anschließend durch Filtration abgetrennt und mit DCM (2 × 8 ml) gewaschen. Es wurde als beigefarbener Feststoff in einer Ausbeute von 45 % (2,79 g) erhalten.

Synthese von 4-(3-Chlorpyridin-2-yl)hydroxymoylchlorid (H)

Zu einer Lösung von Verbindung G (8.61 g, 55.0 mmol) in abs. DMF (70 ml) wurde eine Lösung von *N*-Chlorsuccinimid (8,94 g, 66,0 mmol) in abs. DMF (50 ml) bei einer Temperatur von 30-40 °C innerhalb von 20 min gegeben. Bei Bedarf wurde im Eisbad gekühlt. Die klare Reaktionsmischung wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend mit Diethylether (600 ml) und Wasser (400 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether (200 ml) extrahiert. Die

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (300 ml) und ges. NaCl-Lsg. (200 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt der Verbindung H wurde als brauner Feststoff (8,1 g, 77 %) erhalten und sofort weiter umgesetzt.

Synthese von 3-(3-Chlorpyridin-2-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester (J)

Verbindung H (8,1 g, 42,4 mmol), gelöst in abs. THF (80 ml), wurde bei 0 °C innerhalb von 10 min zu einer Lösung von Verbindung B (5,97 g, 30,3 mmol) in abs. THF (80 ml) getropft. Zu dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Triethylamin (23,7 ml, 17,1 g, 170 mmol) in abs. THF (30 ml) innerhalb von 15 min gegeben. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde in einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt. Während der Zugabe fiel ein Feststoff aus. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde Wasser (120 ml) hinzugefügt und THF im Vakuum entfernt. Die zurückbleibende wässrige Phase wurde mit DCM (130 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (2 × 150 ml) und ges. NaCl-Lsg. (150 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt (11,4 g, braunes Öl). Der Rückstand wurde chromatographisch aufgetrennt [Kieselgel 60 (400 g); EtOAc/Cyclohexan 1 : 3 (1,7 l), EtOAc/Cyclohexan 1 : 2 (2,4 l), EtOAc/Cyclohexan 1 : 1 (0,6 l)]. Die Verbindung J wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 20 % (2,1 g) mit einem Schmelzpunkt von 97 - 102 °C gewonnen.

Synthese von 3-(3-Chlorpyridin-2-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (K) als Hydrochlorid

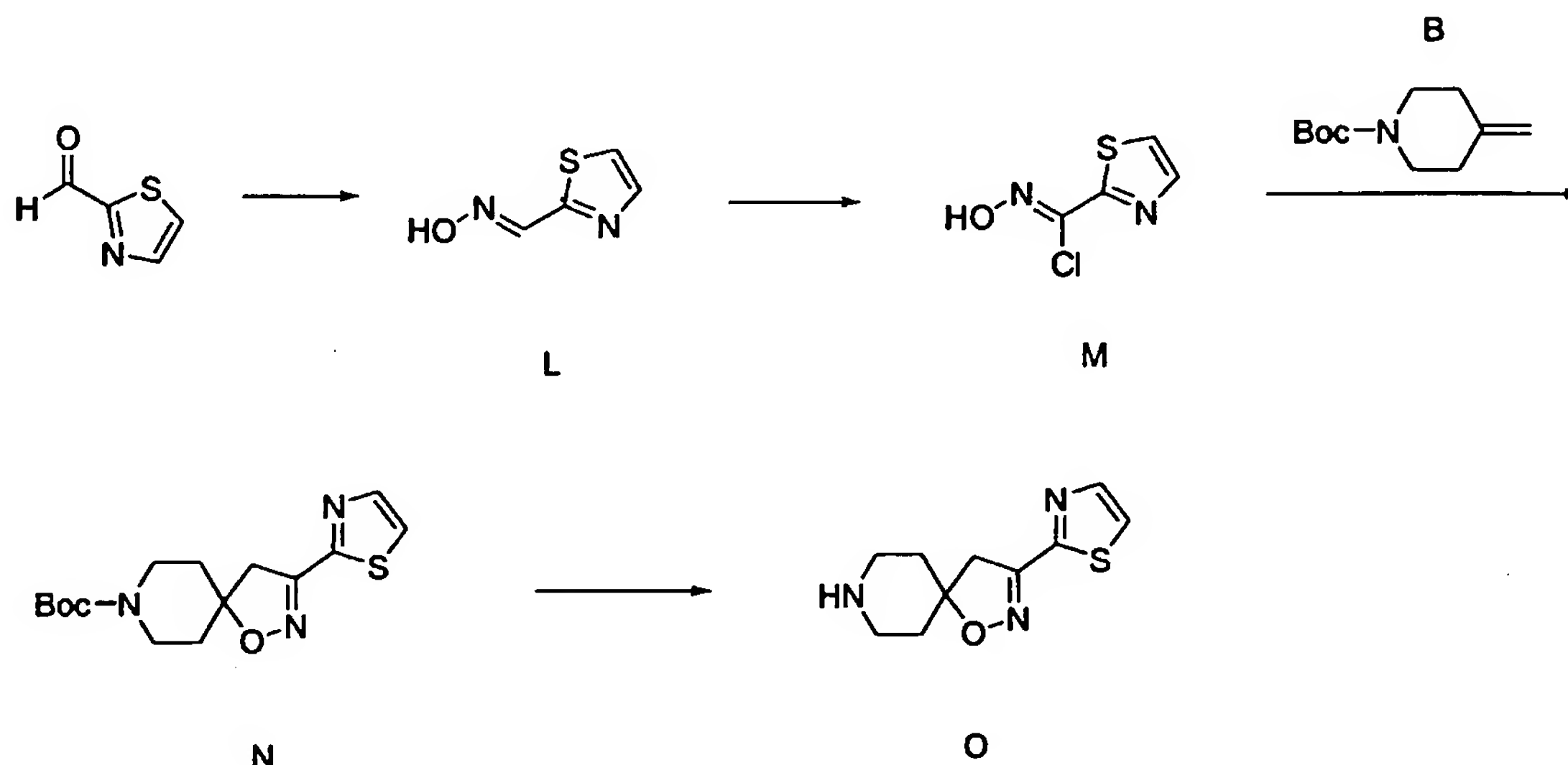
Die Verbindung J (2,1 g, 5,97 mmol) wurde in DCM (35 ml) gelöst und mit einer 5N Salzsäure-Lsg. in Propan-2-ol (23,8 ml, 119 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 h fiel das Hydrochlorid der Verbindung K als farbloser Feststoff aus und wurde in einer Ausbeute von 99 % (1,7 g) mit einem Schmelzpunkt von 241-245 °C isoliert.

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

3. Synthese von 3-(Thiazol-2-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (O)

Die Synthese von 3-(Thiazol-2-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en ist in Schema 4. verdeutlicht.



Schema 4.

Synthese von Thiazol-2-carbaldehydoxim (L)

Thiazol-2-carbaldehyd (14.0 g, 124 mmol) wurde in EtOH (450 ml) gelöst und nacheinander mit Hydroxylamin-hydrochlorid (12.9 g, 186 mmol) und Amberlyst A 21 (79 g, basischer Ionenaustauscher) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt und der Ionenaustauscher anschließend durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde eingeeengt, der feste Rückstand in EtOAc (350 ml) aufgenommen und mit Wasser (3 × 90 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Verbindung L wurde dabei als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 94 % (14.92 g) erhalten.

Synthese von Thiazol-2-ylhydroxymoylchlorid (M)

Zu einer Lösung von Verbindung L (14.9 g, 116 mmol) in abs. DMF (40 ml) wurde eine Lösung von *N*-Chlorsuccinimid (18.9 g, 139 mmol) in abs. DMF (65 ml) bei einer Temperatur von 30-40 °C innerhalb von 20 min gegeben. Bei Bedarf wurde im Eisbad gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

mit Diethylether (650 ml) und Wasser (440 ml) versetzt. Da sich zwischen den Phasen ein Feststoff absetzte, wurde die Mischung vor der Phasentrennung filtriert. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (300 ml) und ges. NaCl-Lsg. (200 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt der Verbindung M wurde als gelber Feststoff (13.6 g) erhalten und sofort weiter umgesetzt.

Synthese von 3-(Thiazol-2-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester (N)

Verbindung M (13.6 g, 116 mmol), gelöst in abs. THF (180 ml) und abs. Diethylether (80 ml), wurde bei 0 °C innerhalb von 10 min zu einer Lösung von Verbindung B (13.2 g, 66.7 mmol) in abs. THF (100 ml) getropft. Zu dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Triethylamin (65.1 ml, 23.3 g, 464 mmol) in abs. THF (60 ml) innerhalb von 30 min gegeben. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde in einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt. Während der Zugabe fiel ein Feststoff aus. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und der dunkelbraune ölige Rückstand wurde mit Diethylether (300 ml) und Wasser (120 ml) 10 min gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit Diethylether (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden nacheinander mit 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (2 × 150 ml) und ges. NaCl-Lsg. (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und bis auf ca. 50 ml eingeeengt. Diese Lösung wurde bis zur Trübung mit n-Hexan versetzt und dann 24 h bei -18 °C aufbewahrt. Das gewünschte Produkt N fiel mit einem Nebenprodukt verunreinigt als hellbrauner Feststoff (3.81 g) aus und wurde abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und der dunkelbraune ölige Rückstand wurde durch Chromatographie [Kieselgel 60 (200g); Cyclohexan/EtOAc 5:1 (1900 ml); 3:1 (1100 ml)] aufgetrennt. Es konnte 1.0 g des gewünschten Produkts N gewonnen werden, das noch Verunreinigungen enthielt.

Synthese von 3-(Thiazol-2-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (O)

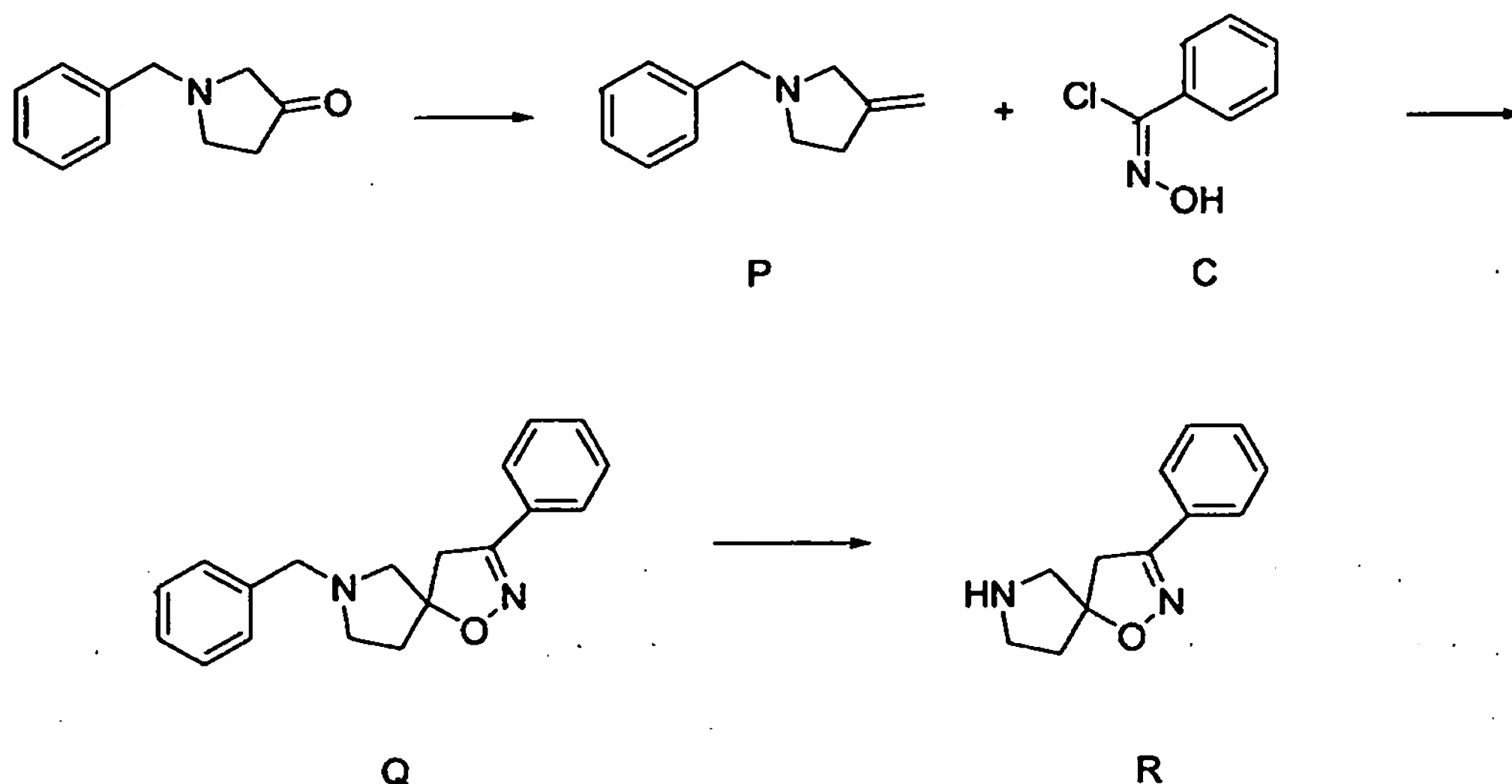
WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Verbindung N (3.8 g, 11.75 mmol) wurde in DCM (55 ml) gelöst und mit einer 5,5 N Salzsäure-Lsg. in Propan-2-ol (43 ml, 235 mmol) versetzt. Es fiel sofort ein Feststoff aus. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wurde der Feststoff abgesaugt und der Ansatz eingengt. Das erhaltene hellbraune Öl wurde mit Diethylether (20 ml) und EtOH (2 ml) versetzt und 7 h bei RT gerührt. Der erhaltene Feststoff (1.0 g) wurde abgesaugt und das Filtrat 16 h gerührt. Es konnte weiterer Feststoff (618 mg) gewonnen werden. Beide Fraktionen wurden vereinigt. Das gewünschte Produkt O wurde dabei als gelbe Verbindung in einer Ausbeute von 53 % mit einem Schmelzpunkt von 244-251 °C isoliert.

4. Synthese von 3-Phenyl-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-en (R)

Die Synthese von 3-Phenyl-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-en ist in Schema 5. verdeutlicht.



Synthese von 1-Benzyl-3-methylenpyrrolidin (P)

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (7.5 g, 21 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde unter Argon bei 0 °C Kalium-*tert*-butylat (2.1 g, 18.8 mmol, gelöst in 20 ml abs. THF) innerhalb von 30 min gegeben. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C gerührt, bevor 1-Benzyl-pyrrolidin-3-on (2.46 g, 15 mmol, gelöst in abs. THF (20 ml) innerhalb von 30 min bei 0 °C zu getropft wurde. Das erhaltene Gemisch wurde 30 min bei 0 °C belassen, innerhalb

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

von 1 h auf RT gebracht und weitere 15 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz auf ges. NH_4Cl -Lsg. (50 ml) gegeben und anschließend mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Das gewünschte Produkt P wurde durch Extraktion mit 2 N HCl (20 ml) in das entsprechende Hydrochlorid überführt. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 x 20 ml) gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit K_2CO_3 basisch gemacht. Das gewünschte Produkt P fiel in Form einer Ölschicht an und wurde durch erneute Extraktion mit EtOAc (3 x 20 ml) abgetrennt. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels lag das gewünschte Produkt P in ausreichend reiner Form vor (2.17 g, 83 %).

Synthese von 7-Benzyl-3-phenyl-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-en (Q)

Zu einer Lösung von 1-Benzyl-3-methylenpyrrolidin (P) (2.18 g, 12.6 mmol) in abs. DCM (25 ml) wurde bei 0°C innerhalb von 10 min Verbindung C (3.9 g, 25.2 mmol, gelöst in abs. DCM (25 ml)) getropft. Zu dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Triethylamin (14 ml, 10.2 g, 100.1 mmol) in abs. DCM (25 ml) innerhalb von 10 min gegeben. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde in einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde DCM (50 ml) und Wasser (70 ml) hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Lösung wurde mit DCM (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (50 ml) und ges. NaCl-Lsg. (50 ml) gewaschen und anschließend getrocknet und eingeeengt (5.3 g, gelbes Öl). Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt [Kieselgel 60 (500 g); EtOAc/Cyclohexan 1:2 (3 l)]. Die gewünschte Verbindung Q wurde als Feststoff in einer Ausbeute von (2.4 g, 65 %) mit einem Schmelzpunkt von 31 - 40 °C gewonnen.

Synthese von 3-Phenyl-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-en (R)

Verbindung Q (700 mg, 2.1 mmol) wurde in einem Gemisch aus THF (80 ml) und MeOH (10 ml) gelöst und mit Palladiumkatalysator (Pd/C, 5 %, 555 mg) versetzt und insgesamt 2.5 h bei RT einem Wasserstoffdruck von 3 bar ausgesetzt. Der Katalysator wurde mit Hilfe einer Fritte entfernt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 420 mg eines öligen Rückstandes (theoretische Ausbeute 424 mg) erhalten,

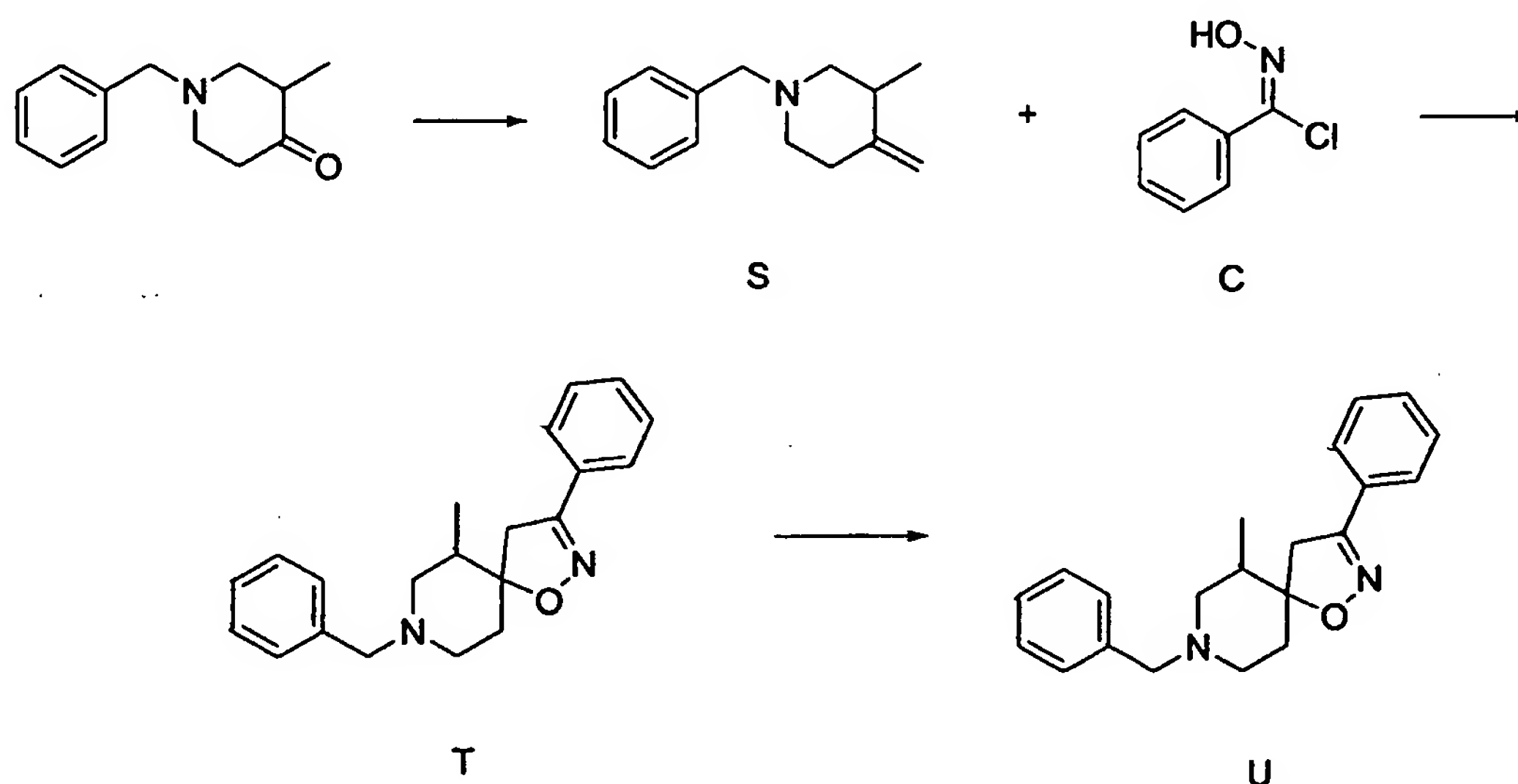
WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

der weitgehend aus dem gewünschten Produkt R bestand und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

5. Synthese von 6-Methyl-3-phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (U)

Die Synthese von 6-Methyl-3-phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en ist in Schema 6. verdeutlicht.



Schema 6.

Synthese von 1-Benzyl-3-methyl-4-methylenpiperidin (S)

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (7.5 g, 21 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde unter Argon bei 0 °C Kalium-*tert*-butylat (2.1 g, 18.8 mmol, gelöst in 20 ml abs. THF) innerhalb von 30 min gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C gerührt, bevor 1-Benzyl-3-methyl-piperidin-4-on (3.05 g, 15 mmol, gelöst in abs. THF (20 ml)) innerhalb von 30 min bei 0 °C zu getropft wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C gerührt und innerhalb von 1 h auf RT gebracht und weitere 15 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz auf ges. NH₄Cl-Lsg. (50 ml) gegeben und anschließend mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Das gewünschte Produkt S wurde durch Extraktion mit 2 N HCl-Lsg. (20 ml) in das entsprechende Hydrochlorid überführt. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 x 20 ml) gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit K₂CO₃ basisch gemacht. Das Produkt S fiel in Form einer Ölschicht an und wurde

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

durch erneute Extraktion mit EtOAc (3 x 20 ml) abgetrennt. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösungsmittels lag das gewünschte Produkt S in ausreichend reiner Form (2.50 g, 83 %).

Synthese von 8-Benzyl-6-methyl-3-phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (T)

Zu einer Lösung von Verbindung S (2.5 g, 14.45 mmol) in abs. DCM (25 ml) wurde Verbindung C (4.49 g, 28.9 mmol, gelöst in abs. DCM (25 ml)) bei 0 °C innerhalb von 10 min getropft. Zu dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Triethylamin (16 ml, 11.7 g, 115.6 mmol) in abs. DCM (25 ml) innerhalb von 10 min gegeben. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde in einem Gemisch aus Eis/Kochsalz gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde DCM (50 ml) und Wasser (70 ml) hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Lösung wurde mit DCM (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (50 ml) und ges. NaCl-Lsg. (50 ml) gewaschen und anschließend getrocknet und eingeeengt (4.9 g, gelbes Öl). Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt [Kieselgel 60 (500 g); EtOAc/Cyclohexan 1:2 (3 l)]. Das gewünschte Produkt wurde als Diastereomerengemisch in einer Ausbeute von (2.28 g, 50 %) mit einem Schmelzpunkt von 101-108 °C erhalten.

Synthese von 6-Methyl-3-phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (U)

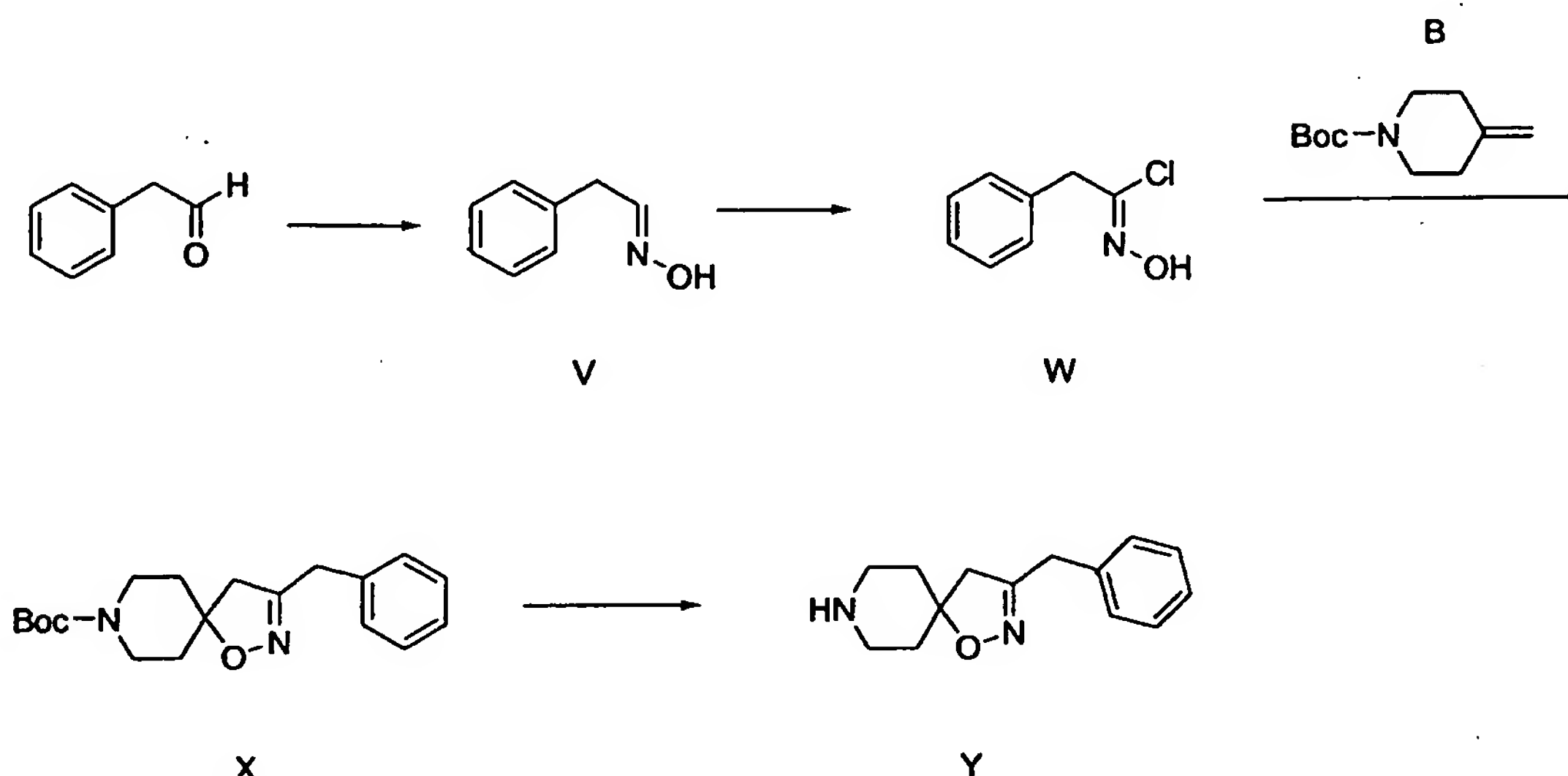
Verbindung T (600 mg, 1.65 mmol) wurde in MeOH (50 ml) mit Palladiumkatalysator (Pd/C, 5 %, 500 mg) versetzt und 30 min bei RT einem Wasserstoffdruck von 3 bar ausgesetzt. Der Katalysator wurde mit Hilfe einer Fritte entfernt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 340 mg (~ 90 % Ausbeute) eines öligen Rückstandes erhalten, der weitgehend aus dem gewünschten Produkt U bestand und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

6. Synthese von 3-Benzyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (Y)

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Die Synthese von 3-Benzyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en ist im nachfolgenden Schema 7 wieder gegeben.



Schema 7.

Synthese von Phenylacetaldehyd-oxim (V)

Phenylacetaldehyd (12.0 g, 7.8 ml, 0.1 mol) wurde in EtOH (360 ml) gelöst und unter Rühren nacheinander mit Hydroxylamin-hydrochlorid (10.4 g, 0.15 mol) und abs. Pyridin (9.7 ml, 0.12 mol) versetzt. Nach 1.5 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand in Toluol (1 × 100 ml) aufgenommen und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde mit EtOAc (350 ml) und Wasser (90 ml) 15 min gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 × 80 ml) gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Öl kristallisierte nach kurzer Zeit. Es wurde aus *n*-Hexan (20 ml) umkristallisiert. Verbindung V wurde in einer Ausbeute von 31 % (4.13 g) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 90 - 94 °C erhalten.

Synthese von Phenylacetohydroximoylchlorid (W)

Zu einer Lösung von Verbindung V (2.7 g, 20 mmol) in abs. DMF (12 ml) wurde eine Lösung von *N*-Chlorsuccinimid (3.25 g, 24 mmol) in abs. DMF (18 ml) bei einer Temperatur von 30 - 40 °C innerhalb von 20 min gegeben. Bei Bedarf wurde im Eisbad gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

mit Diethylether (175 ml) und Wasser (115 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde mit Diethylether (2 × 75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden nacheinander mit Wasser (100 ml) und ges. NaCl-Lsg. (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Verbindung W wurde als gelb-grünes Öl (3.33 g) erhalten und sofort weiter umgesetzt.

Synthese von 3-Benzyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butyl ester (X)

Verbindung W (3.33 g, 20 mmol), gelöst in abs. DCM (15 ml), wurde bei 0 °C innerhalb von 10 min zu einer Lösung von Verbindung B (2.81 g, 14.3 mmol in abs. DCM (22 ml)) getropft. Zu dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Triethylamin (11.2 ml, 80 mmol) in abs. DCM (10 ml) innerhalb von 10 min gegeben. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde mit einem Gemisch aus Eis und Kochsalz gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde DCM (15 ml) und Wasser (45 ml) hinzugefügt und 15 min gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit DCM (2 × 45 ml) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (2 × 30 ml) und ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt (5.3 g, braunes Öl). Der Rückstand wurde durch Chromatographie [Kieselgel 60 (180 g); Cyclohexan/EtOAc 7 : 1 (1200 ml); 5 : 1 (900 ml)] aufgetrennt. Das gewünschte Produkt X wurde in einer Ausbeute von 681 mg (11 %) erhalten.

Synthese von 3-Benzyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (Y)

Verbindung X (670 mg, 2.0 mmol) wurde in DCM (20 ml) gelöst und mit einer 5,5 N Salzsäure-Lsg. in Propan-2-ol (7.3 ml, 40 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wurde der Ansatz auf ca. 10 ml eingengt und anschließend im Eisbad gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Es wurden 395 mg (74 %, Fp. 198-204 °C) des Hydrochlorids von 3-Benzyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en erhalten.

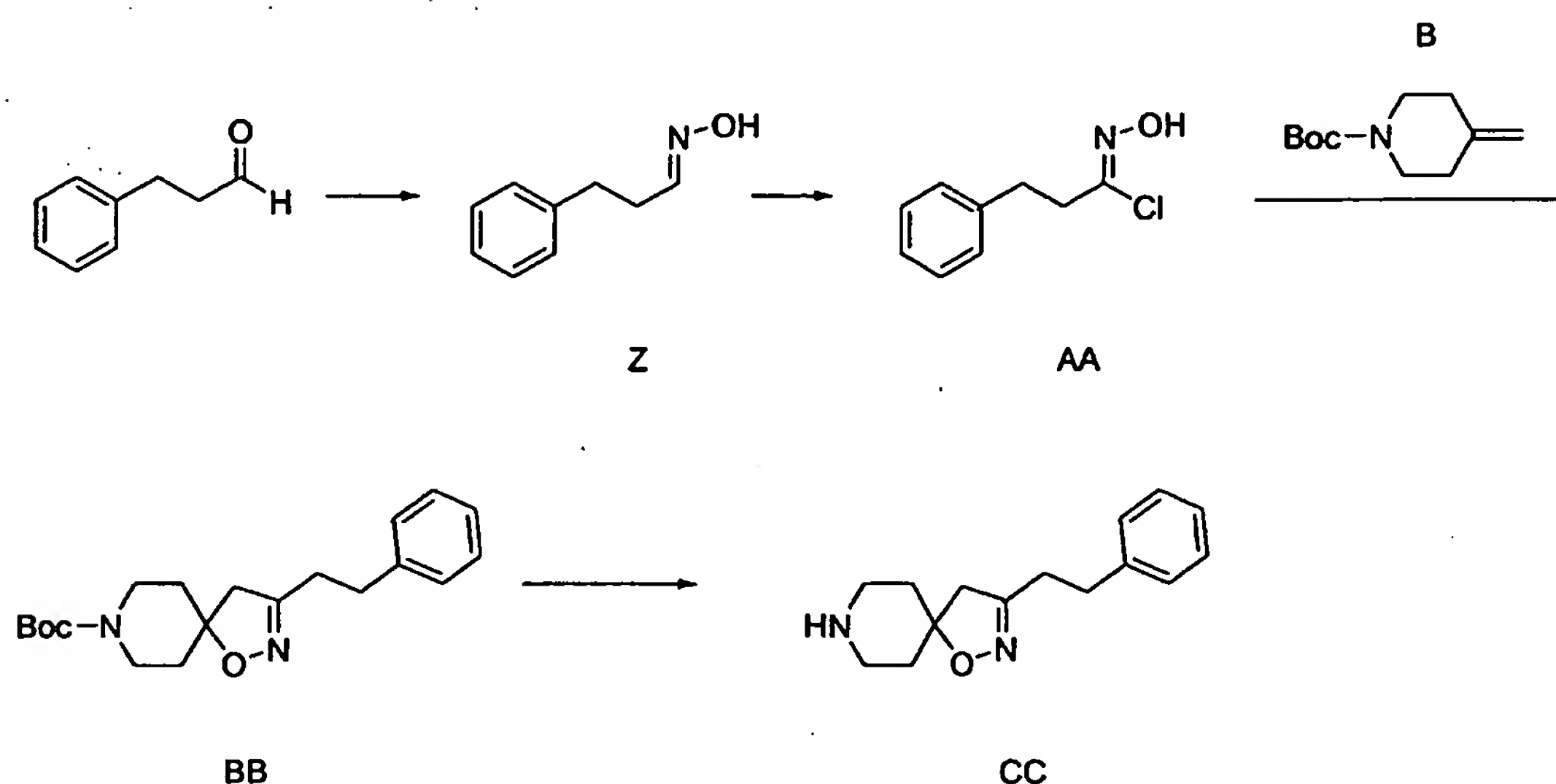
WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Das Hydrochlorid (340 mg, 1.27 mmol) wurde mit DCM (20 ml) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 ml) 1 h gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit DCM (2×10 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet und eingeeengt. 3-Benzyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en wurde in einer Ausbeute von 98 % (286.5 mg) mit einem Schmelzpunkt von 51-54 °C erhalten.

7. Synthese von 3-Phenethyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (CC)

Die Synthese von 3-Phenethyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en ist im nachfolgenden Schema 8 wieder gegeben.



Schema 8.

Synthese von 3-Phenylpropionaldehyd-oxim (Z)

Phenylpropionaldehyd (3.35 g, 3.3 ml, 25 mmol) wurde in EtOH (90 ml) gelöst und unter Rühren nacheinander mit Hydroxylamin-hydrochlorid (2.6 g, 37.5 mmol) und abs. Pyridin (2.42 ml, 30 mmol) versetzt. Nach 4 h Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Toluol (1×50 ml) aufgenommen und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde mit EtOAc (50 ml) und Wasser (30 ml) 15 min gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2×20 ml) gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Öl (4.71 g) war stark verunreinigt und kristallisierte nur teilweise. Es wurde in *n*-Hexan (20 ml) gelöst und 18 h bei 5 °C aufbewahrt. Die

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

ausgefallenen Plättchen wurden abgesaugt. Verbindung Z wurde in einer Ausbeute von 24 % (892 mg) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 85-93 °C erhalten.

Synthese von 3-Phenylpropanhydroximoylchlorid (AA)

Zu einer Lösung von Verbindung Z (2.06 g, 13.8 mmol) in abs. DMF (10 ml) wurde eine Lösung von *N*-Chlorsuccinimid (2.24 g, 16.6 mmol) in abs. DMF (11 ml) bei einer Temperatur von 30-40 °C innerhalb von 20 min gegeben. Bei Bedarf wurde im Eisbad gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend mit Diethylether (120 ml) und Wasser (80 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden nacheinander mit Wasser (80 ml) und ges. NaCl-Lsg. (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. 3-Phenylpropanhydroximoylchlorid wurde als hellgrünes Öl (2.47 g) erhalten und sofort weiter umgesetzt.

Synthese von 3-Phenethyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butyl ester (BB)

Verbindung BB (2.47 g, 13.8 mmol), gelöst in abs. DCM (10 ml), wurde bei 0 °C innerhalb von 10 min zu einer Lösung von Verbindung B (1.94 g, 9.85 mmol) in abs. DCM (15 ml) getropft. Zu dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Triethylamin (7.75 ml, 55.2 mmol) in abs. DCM (10 ml) innerhalb von 10 min gegeben. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde in einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde DCM (10 ml) und Wasser (30 ml) hinzugefügt und 15 min gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit DCM (2 × 45 ml) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (2 × 20 ml) und ges. NaCl-Lsg. (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Es wurden 3.88 g eines hellbraunen Öls erhalten, das langsam kristallisierte. Das Rohprodukt wurde mit Cyclohexan (20 ml) und EtOAc (3 ml) bis zur vollständigen Lösung erwärmt und anschließend im Eisbad abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

mit Cyclohexan (10 ml) gewaschen. Das gewünschte Produkt BB wurde in einer Ausbeute von 26 % (1.22 g) mit einem Schmelzpunkt von 121-124 °C als weißer Feststoff erhalten.

Synthese von 3-Phenethyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en (CC)

Verbindung BB (1.1 g, 3.2 mmol) wurde in DCM (20 ml) gelöst und mit einer 5,5 N Lösung von Chlorwasserstoff in Propan-2-ol (11.6 ml, 64 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 h wurde der Ansatz auf ca. 10 ml eingeeengt und anschließend im Eisbad gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Es wurden 799 mg (89 %, Fp. 252-254 °C) des Hydrochlorids von 3-Phenethyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en erhalten.

Das Hydrochlorid (733 mg, 2.6 mmol) wurde mit DCM (30 ml) und ges. NaHCO₃-Lsg. (10 ml) 1.5 h gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit DCM (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und eingeeengt. 3-Phenethyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en wurde in einer Ausbeute von 97 % (617 mg) mit einem Schmelzpunkt von 106-109 °C erhalten.

Synthese von 3-(4-Chlorphenyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester

Das Chlorid 4-Chlorphenylhydroxymoylchlorid (14,7 g, 77,3 mmol), gelöst in abs. DCM (120 ml), wurde bei 0 °C innerhalb von 10 min zu einer Lösung des Olefins tert-Butyl 4-methylenpiperidin-1-carboxylat (11,5 g, 58,5 mmol) in abs. DCM (80 ml) getropft. Zu dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Triethylamin (47 ml, 33,8 g, 334 mmol) in abs. DCM (50 ml) innerhalb von 15 min gegeben. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde mit Eis/Kochsalz gekühlt. Während der Zugabe fiel Triethylaminhydrochlorid aus. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde DCM (30 ml) und Wasser (130 ml) hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 10%-iger aq. Zitronensäure-Lsg. (2 × 150 ml) und ges. aq. NaCl-Lsg. (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt (22,8 g, gelber Feststoff). Der Rückstand wurde mit Diethylether (100 ml) versetzt und 1 h

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

bei RT gerührt. Es blieb ein Feststoff zurück, der durch Filtration abgetrennt und mit Diethylether (2 (40 ml) gewaschen wurde (10,49 g). Das Filtrat wurde auf 25 ml eingeeengt und der dabei ausgefallene Feststoff abgetrennt (1,96 g). Beide Fraktionen wurden vereinigt. Die Spiroverbindung 3-(4-Chlorphenyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 61 % mit einem Schmelzpunkt von 138 – 141 °C gewonnen.

Synthese von 3-(4-Chlorphenyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-hydrochlorid

Die Spiroverbindung 3-(4-Chlorphenyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester (9,48 g, 27,0 mmol) wurde in DCM (150 ml) gelöst und mit einer 5 N aq. Salzsäure-Lsg. in Propan-2-ol (130 ml, 651 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1.5 h wurde der Ansatz eingeeengt. Der feste Rückstand wurde mit DCM (50 ml) versetzt, 15 min bei RT gerührt, abgesaugt und mit DCM (2 x 50 ml) gewaschen. Das Hydrochlorid 3-(4-Chlorphenyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-hydrochlorid wurde als farblose Verbindung in einer Ausbeute von 95 % (7,33 g) mit einem Schmelzpunkt von 284–287 °C gewonnen.

Synthese von 3-(4-tert-Butylphenyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester

Das Chlorid (4-tert-Butylphenyl)hydroxymoylchlorid (16,9 g, 83,1 mmol), gelöst in abs. DCM (60 ml), wurde bei 0 °C innerhalb von 10 min zu einer Lösung des Olefins tert-Butyl 4-methylenpiperidin-1-carboxylat (11,5 g, 58,5 mmol) in abs. DCM (80 ml) getropft. Zu dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Triethylamin (47 ml, 33,8 g, 334 mmol) in abs. DCM (50 ml) innerhalb von 15 min gegeben. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde mit Eis/Kochsalz gekühlt. Während der Zugabe fiel Triethylamin-hydrochlorid aus. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde DCM (30 ml) und Wasser (130 ml) hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 10%-iger aq. Zitronensäure-Lsg. (2 x 150 ml) und ges. aq. NaCl-Lsg. (150 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt (24,0 g, hellbrauner Feststoff). Der Rückstand wurde mit n-Hexan (50 ml) versetzt und 20 min bei RT gerührt. Es blieb ein Feststoff zurück, der durch Filtration abgetrennt und

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

mit n-Hexan (3 x 30 ml) gewaschen wurde. Die Spiroverbindung 3-(4-tert-Butylphenyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 61 % mit einem Schmelzpunkt von 172–173 °C gewonnen.

Synthese von 3-(3-Fluor-4-methansulfonylaminomethylphenyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro-[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester

Das Chlorid 3-Fluor-4-methansulfonylaminophenyl-hydroxymoylchlorid (6,16 g, 23,09 mmol), gelöst in abs. THF (50 ml), wurde bei 0 °C innerhalb von 15 min zu einer Lösung des Olefins tert-Butyl 4-methylenpiperidin-1-carboxylat (3,24 g, 16,5 mmol) in abs. THF (30 ml) getropft. Zu dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Triethylamin (13 ml, 9,4 g, 92,3 mmol) in abs. THF (15 ml) innerhalb von 10 min gegeben. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde mit Eis/Kochsalz gekühlt. Während der Zugabe fiel Triethylamin-hydrochlorid aus. Die Reaktionsmischung wurde 3 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde Wasser (60 ml) hinzugefügt und THF im Vakuum entfernt. Nach der Zugabe von DCM (100 ml) und Wasser (20 ml) entstand ein brauner Feststoff, der vor der Phasentrennung abgetrennt wurde. Die organische Phase wurde mit 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (100 ml) versetzt, wobei nochmals ein brauner Feststoff ausfiel der sich erst nach 4-stündigem Rühren durch Filtration abtrennen ließ. Die Phasen des Filtrats wurden getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (100 ml) und ges. aq. NaCl-Lsg. (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt (6,1 g, hellbraunes Öl). Der Rückstand wurde chromatographisch aufgetrennt. [Kieselgel 60 (300 g); EtOAc/Cyclohexan 1 : 2 (3,2 l), 1 : 1 (2 l)]. Die Spiroverbindung 3-(3-Fluor-4-methansulfonylaminomethylphenyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro-[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester wurde als beigefarbener Feststoff in einer Ausbeute von 1,4 g, (20 %) mit einem Schmelzpunkt von 178–182 °C gewonnen.

Synthese von N-[2-Fluor-4-(1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-yl)phenyl]methan-sulfonamid Hydrochlorid

Die Spiroverbindung 3-(3-Fluor-4-methansulfonylaminomethylphenyl)-1-oxa-2,8-

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

diazaspiro-[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-tert-butylester (1,38 g, 3,23 mmol) wurde in DCM (30 ml) gelöst und mit einer 5 N aq. Salzsäure-Lsg. in Propan-2-ol (12,9 ml, 64,7 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 h wurde das Hydrochlorid N-[2-Fluor-4-(1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-yl)phenyl]methan-sulfonamid Hydrochlorid durch Filtration abgetrennt und mit DCM (2 (10 ml) gewaschen (0,878 g). Das Filtrat wurde mit Diethylether (50 ml) versetzt und 30 min gerührt. Dabei fiel noch weiteres Hydrochlorid aus. Das Hydrochlorid N-[2-Fluor-4-(1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-yl)phenyl]methan-sulfonamid Hydrochlorid wurde als farblose Verbindung in einer Gesamtausbeute von 87 % (1,02 g) mit einem Schmelzpunkt von 269–274 °C gewonnen (AS 4492).

Synthese von 8-Benzyl-3-phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en

Zu einer Lösung des 1-Benzyl-4-methylenazepan (0,94 g, 4,7 mmol) in abs. DCM (25 ml) wurde bei 0°C innerhalb von 10 min das Chlorid 1-Chlor-1-hydroxyimino-methylbenzol (1,4 g, 9,4 mmol), gelöst in abs. DCM (25 ml), getropft. Zu dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Triethylamin (5,2 ml, 3,8 g, 54,4 mmol) in abs. DCM (25 ml) innerhalb von 10 min gegeben. Da die Reaktion stark exotherm war, wurde mit Eis/Kochsalz gekühlt. Während der Zugabe fiel Triethylamin-hydrochlorid aus. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wurde DCM (30 ml) und Wasser (40 ml) hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Lösung wurde mit DCM (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (50 ml) und ges. aq. NaCl-Lsg. (50 ml) gewaschen, anschließend getrocknet und eingeeengt (2,1 g, gelbes Öl). Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt. [Kieselgel 60 (120 g); EtOAc/Cyclohexan 1 : 1 (1,5 l)] Die Spiroverbindung 8-Benzyl-3-phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en wurde als beiger Feststoff in einer Ausbeute von 0,9 g (60 %) mit einem Schmelzpunkt von 42–57 °C gewonnen.

Synthese von 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-8-carbonsäurebenzylester

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde zu einer Lösung der Benzylverbindung 8-Benzyl-3-phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en (830 mg, 2,6 mmol) in abs.

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Toluol (30 ml) unter Rühren bei RT Chlorameisensäure-benzylester (0,7 ml, 5 mmol) innerhalb von 10 min gegeben. Obwohl im DC bereits nach 2 h kaum noch Ausgangsmaterial nachweisbar war, wurde der Ansatz weitere 15 h bei RT belassen. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch zunächst mit Et₃N (2 ml, 14,5 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde zu dem Reaktionsgemisch 1N HCl (30 ml) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Lösung mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (10 ml) sowie ges. aq. NaHCO₃-Lösung (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend eingeeengt. Durch chromatographische Reinigung (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc 4 : 1) des Rohproduktes wurde 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-8-carbonsäure-benzylester in einer Ausbeute von 823 mg (97 %) als farbloses Öl erhalten.

Synthese von 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en

Das Amin 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-8-carbonsäure-benzylester (770 mg, 2,11 mmol) wurde in MeOH (50 ml) mit dem Palladiumkatalysator (Pd/C, 5 %, 500 mg) versetzt und 45 min bei RT hydriert (Wasserstoffdruck: 2 bar). Der Katalysator wurde mit Hilfe einer Fritte, versehen mit einer 1 cm hohen Schicht Celite, entfernt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Das Amin 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en wurde so in einer Ausbeute von 434 mg (89 %) als hellgelbes Öl erhalten.

8. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel II mit Isocyanaten bzw. Thioisocyanaten der allgemeinen Formel

$R^5-N=C=O$ bzw. $R^7-N=C=S$

a. Manuelle Synthese

Allgemeine Vorschrift:

Zu einer Lösung des Amins (2 mmol) in abs. THF (20 mL) wurde unter Argon bei RT das Isocyanat (2 mmol) innerhalb von 10 min gegeben. Der Ansatz wurde 3 h gerührt und anschließend mit 2 N aq. HCl (10 ml) versetzt. Die saure Reaktionsmischung

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

wurde 10 min gerührt und anschließend mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. aq. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde aus einem geeigneten Lösungsmittel (15 mL, Hexan, Toluol oder DCM) umkristallisiert oder säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc in verschiedenen Mischungen) gereinigt.

Synthese von Verbindung 390:

3-(3-Chlor-pyridin-2-yl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-tert-butyl-phenyl)-amid

Verbindung K (0.130 g, 0.451 mmol) wurde in Toluol (15 ml) gelöst und nacheinander wurden Triethylamin (0.12 ml, 0.867 mmol) und 4-tert-Butylphenylisocyanat (0.08 ml, 0.451 mmol) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Siedetemperatur erhitzt und 3 h am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf RT wurde 36 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Na₂HCO₃-Lsg. (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan:EtOAc1:1) des Rückstandes wurde das Produkt in 83% Ausbeute (0.160 g) erhalten.

Synthese von Beispielverbindung 438:

3-Thiazol-2-yl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-tert-butyl-phenyl)-amid

Verbindung O (0.150 g, 0.578 mmol) wurde in Toluol (15 ml) gelöst und nacheinander mit Triethylamin (0.12 ml, 0.867 mmol) und 4-tert-Butylphenylisocyanat (0.102 ml, 0.578 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Siedetemperatur erhitzt und 3 h am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf RT wurde 36 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Na₂HCO₃-Lsg. (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan:EtOAc 1:1) des Rückstandes wurde das gewünschte Produkt in 52% Ausbeute (0.120 g) erhalten

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Synthese von Beispielverbindung 370:**2-(4-tert-Butylphenyl)-1-(3-phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-yl)propan-1-on**

Das Hydrochlorid des Amins 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en (1,5 g, 5,9 mmol) wurde in Wasser (20 ml) gelöst, mit ges. aq. NaHCO₃-Lsg. (20 ml) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Dabei fiel das Amin 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en aus. Es wurde durch Filtration abgetrennt und als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 92 % (1,17g) mit einem Schmelzpunkt von 115 °C gewonnen.

Eine Lösung der Säure 2-(4-tert-Butylphenyl)propionsäure (300 mg, 1,45 mmol) in abs. Dimethylformamid (25 ml) wurde mit N,N'-Carbonyldiimidazol (235 mg, 1,45 mmol) versetzt und 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe des Amins 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en (346 mg, 1,6 mmol). Nach einer Reaktionszeit von 4 d bei Raumtemperatur wurde die klare Reaktionsmischung eingeeengt. Der Rückstand wurde in DCM (30 ml) und 0,5 N aq. Salzsäure (20 ml) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 0,5 N aq. Salzsäure (20 ml), ges. aq. NaHCO₃-Lsg. (2 x 15 ml) und ges. aq. NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Der feste farblose Rückstand wurde in einem Gemisch aus Diethylether (10 ml) und n-Hexan (10 ml) aufgenommen und 15 min bei RT gerührt. Das Amid 2-(4-tert-Butylphenyl)-1-(3-phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-yl)propan-1-on wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 62 % (364 mg) mit einem Schmelzpunkt von 143–145 °C gewonnen.

Synthese von Beispielverbindung 371:**N-(4-tert-Butylphenyl)-3-phenyl-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-en-7-carboxamid**

Zu einer Lösung von Verbindung R (420 mg Rohprodukt, ca. 2 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde unter Argon bei RT 4-tert-Butylphenylisocyanat (350 mg, 2 mmol) innerhalb von 10 min gegeben. Nach 1 h wurde die trübe Lösung mit Triethylamin (0.3 ml, 2,22 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde weitere 2 h gerührt und anschließend mit 2 N HCl-Lsg. (10 ml) versetzt. Die saure Reaktionsmischung wurde 10 min gerührt und anschließend mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

organischen Phasen wurden mit ges. Na_2HCO_3 -Lsg. (10 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde aus Toluol (15 ml) umkristallisiert. Das gewünschte Produkt N-(4-tert-Butylphenyl)-3-phenyl-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-en-7-carboxamid wurde so in einer Ausbeute von 415 mg (55 %) mit einem Schmelzpunkt von 207 - 208 °C (aus EtOH, Kristallumwandlung zwischen 183 und 188 °C) erhalten.

Synthese von Beispielverbindung 373:

3-Phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-8-carbonsäure-(4-tert-butylphenyl)amid

Zu einer Lösung des Amins 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en (430 mg, 1,87 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde unter Argon bei RT das Isocyanat 4-tert-Butylphenyl-isocyanat [350 mg, 2 mmol, gelöst in abs. THF (1 ml)] innerhalb von 10 min gegeben. Der Ansatz wurde 30 min bei RT gerührt, mit Triethylamin (0.4 ml, 2,8 mmol) versetzt und anschließend weitere 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zu dem Reaktionsgemisch 1 N aq. HCl (30 ml) gegeben. Die saure Reaktionsmischung wurde 10 min gerührt und anschließend mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigten NaCl- und NaHCO_3 -Lösungen (je 10 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: a: Cyclohexan/EtOAc = 3 : 1; b: Cyclohexan/EtOAc = 1 : 1) gereinigt. Die Verbindung 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-8-carbonsäure-(4-tert-butylphenyl)amid (270 mg, Schmelzpunkt: 137–142 °C) wurde mit 34 % Ausbeute erhalten.

Synthese von Beispielverbindung 379:

8-(5-tert-Butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3-phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en

Die Chlorverbindung 5-tert-Butyl-2-chlor-1H-benzimidazol (104,3 mg, 0,5 mmol) und das Amin 3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en (108,2 mg, 0,5 mmol) wurden in Dimethylformamid (5 ml) gelöst. Da die Stabilität der Reaktanten nicht bekannt war, wurde erst 2 d bei RT gerührt, dann die Temperatur 6 h auf 80 °C erhöht und

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

danach bei 140 °C 15 h unter Rühren erhitzt. Erst bei höherer Temperatur wurde im DC eine Umsetzung beobachtet. Zur Aufarbeitung wurde das klare dunkelbraune Reaktionsgemisch mit Wasser (30 ml) und Diethylether (20 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 15 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit ges. aq. NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen und dann mit wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie [Kieselgel 60 (20 g); Eluent: Cyclohexan/EtOAc 1 : 1 (400 ml), 1 : 3 (400 ml)] gereinigt. Dabei wurden zwei neue Produkte isoliert, ein unpolareres Produkt 8-(5-tert-Butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3-phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en (60,0 mg, Fp. 230–236 °C, 31 %) und ein polareres Produkt 8-(5-tert-Butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3-phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en (57,8 mg, Fp. 112 °C, 30 %). Die gewünschte Struktur wurde analytisch nur für den unpolareren Anteil 8-(5-tert-Butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3-phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en bestätigt.

Synthese von Beispielverbindung 369:**6-Methyl-3-phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-tert-butyl-phenyl)-amid**

Zu einer Lösung von Verbindung U (320 mg Rohprodukt, ca. 1,39 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde unter Argon bei RT 4-tert-Butylphenylisocyanat [260 mg, 1,48 mmol, gelöst in abs. THF (1 ml)] innerhalb von 10 min gegeben. Der Ansatz wurde zwei Stunden gerührt und anschließend mit 2N HCl-Lsg. (10 ml) versetzt. Die saure Reaktionsmischung wurde 10 min gerührt und anschließend mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc = 7:3) gereinigt. 6-Methyl-3-phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-tert-butyl-phenyl)-amid wurde so in einer Ausbeute von 170 mg (30 %) als Diastereoisomerengemisch (Schmelzpunkt ab 65 °C) erhalten.

Synthese von Beispielverbindung 386:**3-Benzyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-tert-butyl-phenyl)-amid**

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Zu einer Lösung von Verbindung Y (286 mg, 1.24 mmol) in abs. DCM (10 ml) wurde 4-tert-Butylphenylisocyanat (0.218 ml, 1.24 mmol), gelöst in abs. DCM (5 ml), bei RT innerhalb von 20 min getropft. Nach 3.5 h Rühren bei RT wurde die Lösung mit 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (1 × 10 ml) und Wasser (1 × 10 ml) gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene farblose Öl (742 mg) enthielt geringe Verunreinigungen. Es wurde mit Diethylether (10 ml) versetzt und bei 5 °C aufbewahrt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Diethylether (5 ml) gewaschen. Das gewünschte Produkt 3-Benzyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-tert-butyl-phenyl)-amid wurde in einer Ausbeute von 73 % (369 mg) mit einem Schmelzpunkt von 137-139 °C erhalten.

Synthese von Beispielverbindung 387:

N-(4-tert-Butylphenyl)-3-phenethyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carboxamid

Zu einer Lösung von Verbindung CC (610 mg, 2,5 mmol) in abs. DCM (15 ml) wurde 4-tert-Butylphenylisocyanat (0.44 ml, 2.5 mmol), gelöst in abs. DCM (5 ml), bei RT innerhalb von 20 min getropft. Nach 3 h Rühren bei RT wurde die Lösung mit 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (1 × 10 ml) und Wasser (1 × 10 ml) gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (683 mg) wurde mit Diethylether (10 ml) 18 h gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Diethylether (5 ml) gewaschen. Das Zielprodukt N-(4-tert-Butylphenyl)-3-phenethyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carboxamid wurde in einer Ausbeute von 55 % (575 mg) mit einem Schmelzpunkt von 153-154 °C erhalten.

b. Automatisierte Synthese

Es wurden zunächst folgende Stammlösungen erzeugt:

- Lösung I: 0.05 M Lösung des Amins der allgemeinen Formel II in Toluol
 Lösung II: 0.1 M Lösung des Isocyanats der allgemeinen Formel $R^5-N=C=O$ bzw. des Isothiocyanats der allgemeinen Formel $R^7-N=C=S$ in Toluol

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

Lösung I (2 mL) wurde in einem trockenen Gewindglas mit Septumkappe bei RT vorgelegt und mit Lösung II (1 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h im Trefferreaktor unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Vials überführt und das Lösungsmittel in der GeneVac entfernt.

Die folgenden Isocyanate der allgemeinen Formel $R^5-N=C=O$ wurden zur Synthese verwendet: Phenylisocyanat, 2-Methylphenylisocyanat, m-Tolylisocyanat, p-Tolylisocyanat, 2-Ethylphenylisocyanat, 3-Ethylphenylisocyanat, 4-Ethylphenylisocyanat, 2-Propylphenylisocyanat, 2-Fluorphenylisocyanat, 3-Fluorphenylisocyanat, 4-Fluorphenylisocyanat, 2-Chlorphenylisocyanat, 3-Chlorphenylisocyanat, 4-Chlorphenylisocyanat, 2-Bromphenylisocyanat, 3-Bromphenylisocyanat, 4-Bromphenylisocyanat, 3-Iodphenylisocyanat, 4-Iodphenylisocyanat, 2-Methoxyphenylisocyanat, 3-Methoxyphenylisocyanat, 4-Methoxyphenylisocyanat, 2-Ethoxyphenylisocyanat, 4-Ethoxyphenylisocyanat, 2-(Methylthio)-phenylisocyanat, 3-(Methylthio)-phenylisocyanat, 4-(Methylthio)-phenylisocyanat, 2-Isopropylphenylisocyanat, 4-Isopropylphenylisocyanat, 4-Butylphenylisocyanat, 3-Cyanphenylisocyanat, 2-Methoxycarbonylphenylisocyanat, 3-Methoxycarbonylphenylisocyanat, Ethyl-2-isocyanatbenzoat, 3-Ethoxycarbonylphenylisocyanat, 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat, 2-(Trifluormethyl)-phenylisocyanat, 3-(Trifluormethyl)-phenylisocyanat, 4-(Trifluormethyl)-phenylisocyanat, 1-Naphthylisocyanat, 2-Biphenylisocyanat, 4-Biphenylisocyanat, 4-Pentafluorsulfanyl-isocyanat, 2-Phenoxyphenylisocyanat, 4-Phenoxyphenylisocyanat, 4-Benzyloxyphenylisocyanat, 4-(Dimethylamino)-phenylisocyanat, 2,6-Difluorphenylisocyanat, 2,5-Difluorphenylisocyanat, 2,4-Difluorphenylisocyanat, 3,4-Difluorphenylisocyanat, 2,6-Dichlorphenylisocyanat, 2,3-Dichlorphenylisocyanat, 2,5-Dichlorphenylisocyanat, 3,5-Dichlorphenylisocyanat, 2,4-Dichlorphenylisocyanat, 3,4-Dichlorphenylisocyanat, 2,4-Dibromphenylisocyanat, 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenylisocyanat, 4-Chlor-2-(trifluormethyl)-phenylisocyanat, 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-phenylisocyanat, 4-Brom-2-(trifluormethyl)-phenylisocyanat, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenylisocyanat, 2-(Trifluormethoxy)-phenylisocyanat, 2,4-Dimethoxyphenylisocyanat, 2,5-Dimethoxyphenylisocyanat, 3,5-Dimethoxyphenylisocyanat, 2-Fluor-5-methylphenylisocyanat, 3-Fluor-4-methylphenylisocyanat, 3-Chlor-2-methylphenylisocyanat, 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat, 5-Chlor-2-methylphenylisocyanat, 3-Chlor-4-methylphenylisocyanat, 4-Brom-2-

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

methylphenylisocyanat, 3-Chlor-4-fluorphenylisocyanat, 4-Brom-2-fluorphenylisocyanat, 3,5-Dimethylphenylisocyanat, 2,6-Dimethylphenylisocyanat, 3,4-Dimethylphenylisocyanat, 2,5-Dimethylphenylisocyanat, 2,4-Dimethylphenylisocyanat, 2-Ethyl-6-methylphenylisocyanat, 2-Isopropyl-6-methylphenylisocyanat, 2-tert.-Butyl-6-methylphenylisocyanat, 2,6-Diethylphenylisocyanat, 2-Ethyl-6-isopropylphenylisocyanat, 2,6-Diisopropylphenylisocyanat, 4-Methoxy-2-methylphenylisocyanat, 2-Methoxy-5-methylphenylisocyanat, 5-Chlor-2-methoxyphenylisocyanat, 4-Brom-2,6-dimethylphenylisocyanat, 2,4,5-Trichlorphenylisocyanat, 2,4-Dibrom-6-fluorphenylisocyanat, 2-Brom-4,6-difluorphenylisocyanat, 5-Chlor-2,4-dimethoxyphenylisocyanat, 3,4,5-Trimethoxyphenylisocyanat, 2,4,5-Trimethylphenylisocyanat, 2,4,6-Trimethylphenylisocyanat, 4-Trifluormethoxyphenylisocyanat, n-Propylisocyanat, n-Butylisocyanat, Cyclohexylisocyanat, 2-Chlorethylisocyanat, 3-Chlorpropylisocyanat, 2-Bromethylisocyanat, Benzylisocyanat, Phenylethylisocyanat, 3-Methylbenzylisocyanat, 4-Methylbenzylisocyanat, 2-Ethylbenzylisocyanat, 3-Ethylbenzylisocyanat, 4-Ethylbenzylisocyanat, 4-Fluorbenzylisocyanat, 2-Chlorbenzylisocyanat, 1-(4-Bromphenyl)ethylisocyanat, 2,4-Dichlorbenzylisocyanat, 3,4-Dichlorbenzylisocyanat, 4-Methoxybenzylisocyanat, 1-(1-Naphthyl)ethylisocyanat, 2-Methylbenzylisocyanat, n-Pentylisocyanat, 4-tert-Butylphenylisocyanat.

Die folgenden Isothiocyanate der allgemeinen Formel $R^7-N=C=S$ wurden zur Synthese verwendet: Methylisothiocyanat, Ethylisothiocyanat, n-Propylisothiocyanat, n-Butylisothiocyanat, n-Pentylisothiocyanat, n-Hexylisothiocyanat, n-Heptylisothiocyanat, n-Octylisothiocyanat, n-Nonylisothiocyanat, n-Decylisothiocyanat, n-Dodecylisothiocyanat, n-Tetradecylisothiocyanat, n-Octadecylisothiocyanat, Isopropylisothiocyanat, Isobutylisothiocyanat, tert-Butylisothiocyanat, tert.-Amylisothiocyanat, Allylisothiocyanat, Methallylisothiocyanat, Chlormethylthiocyanat, 2-Chlorethylisothiocyanat, 2-Methoxyethylisothiocyanat, 3-Ethoxypropylisothiocyanat, 3-(Diethylamino)propylisothiocyanat, Cyclopropylisothiocyanat, Cyclopentylisothiocyanat, Cyclohexylisothiocyanat, Cyclohexylmethylisothiocyanat, Cyclooctylisothiocyanat, Cyclododecylisothiocyanat, 1-Adamtylisothiocyanat, 2-(Isothiocyanatomethyl)-tetrahydrofuran, 2-(4-Morpholino)ethylisothiocyanat, 3-(4-Morpholino)-propylisothiocyanat, 2-Furylmethylisothiocyanat, Phenylisothiocyanat, 2-Methylphenylisothiocyanat, 3-Methylphenylisothiocyanat, p-Tolylisothiocyanat,

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

2-Ethylphenylisothiocyanat, Benzylisothiocyanat, 2-Phenylethylisothiocyanat, Alpha-methylbenzylisothiocyanat, 3-Phenylpropylisothiocyanat, 2-Isopropylphenylisothiocyanat, 4-Isopropylphenylisothiocyanat, 4-Butylphenylisothiocyanat, 2-Fluorphenylisothiocyanat, 3-Fluorphenylisothiocyanat, 4-Fluorphenylisothiocyanat, 2-Chlorphenylisothiocyanat, 3-Chlorphenylisothiocyanat, 4-Chlorphenylisothiocyanat, 2-Bromphenylisothiocyanat, 3-Bromphenylisothiocyanat, 4-Bromphenylisothiocyanat, 2-Iodphenylisothiocyanat, 4-Iodphenylisothiocyanat, 4-Fluorbenzylisothiocyanat, 1-(4-Fluorphenyl)ethylisothiocyanat, 2-Chlorbenzylisothiocyanat, 4-Chlorbenzylisothiocyanat, 2-(4-Chlorphenyl)ethylisothiocyanat, 2-(Trifluormethyl)phenylisothiocyanat, 3-(Trifluormethyl)phenylisothiocyanat, 4-(Trifluormethyl)phenylisothiocyanat, 2-(Methylthio)phenylisothiocyanat, 3-(Methylthio)phenylisothiocyanat, 4-(Methylthio)phenylisothiocyanat, 2-Methoxyphenylisothiocyanat, 3-Methoxyphenylisothiocyanat, 4-Methoxyphenylisothiocyanat, 4-Methoxybenzylisothiocyanat, 2-Nitrophenylisothiocyanat, 3-Nitrophenylisothiocyanat, 4-Nitrophenylisothiocyanat, 3-Pyridylisothiocyanat, 4-Cyanophenylisothiocyanat, 3-Cyanophenylisothiocyanat, (4-Isothiocyanato-phenyl)-dimethylamin, 4-Diethylaminophenylisothiocyanat, 4-Acetylphenylisothiocyanat, 3-Carbonylphenylisothiocyanat, 4-Ethoxyphenylisothiocyanat, 4-Isothiocyanatophenylacetat, 4-Benzyloxyphenylisothiocyanat, 2-Methoxycarbonylphenylisothiocyanat, 3-Methoxycarbonylphenylisothiocyanat, 4-Methoxycarbonylphenylisothiocyanat, Ethyl-2-isothiocyanatobenzoat, 4-Ethoxycarbonylphenylisothiocyanat, 2,4-Dimethylphenylisothiocyanat, 2,6-Dimethylphenylisothiocyanat, 3,5-Dimethylphenylisothiocyanat, 2-Ethyl-6-methylphenylisothiocyanat, 4-Pentafluorsulfanyl-isothiocyanat, 2-Ethyl-6-isopropylphenylisothiocyanat, 2,6-Diethylphenylisothiocyanat, 2,6-Diisopropylphenylisothiocyanat, 2-Chlor-6-methylphenylisothiocyanat, 5-Chlor-2-methylphenylisothiocyanat, 3-Chlor-4-methylphenylisothiocyanat, 4-Chlor-2-methylphenylisothiocyanat, 4-Brom-2-methylphenylisothiocyanat, 2-Brom-4-methylphenylisothiocyanat, 2,4-Difluorphenyl-isothiocyanat, 2,6-Difluorphenylisothiocyanat, 2,5-Difluorphenylisothiocyanat, 2,3-Dichlorphenylisothiocyanat, 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat, 2,5-Dichlorphenylisothiocyanat, 3,4-Dichlorphenylisothiocyanat, 2,4-Dichlorphenylisothiocyanat, 3,5-Dichlorphenylisothiocyanat, 3,4-Dichlorbenzylisothiocyanat, 4-Brom-2-chlorphenylisothiocyanat, 4-Chlor-3-nitrophenylisothiocyanat, 2-Chlor-4-nitrophenylisothiocyanat, 5-Chlor-2-methoxyphenylisothiocyanat, 2-Chloro-5-(trifluormethyl)phenyl-

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

isothiocyanat, 4-Chloro-3-(trifluormethyl)phenylisothiocyanat, 4-Bromo-2-(trifluormethyl)isothiocyanat, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenylisothiocyanat, 2-Methoxy-5-methylphenylisothiocyanat, 2,5-Dimethoxyphenylisothiocyanat, 2,4-Dimethoxyphenylisothiocyanat, 3,5-Dimethoxyphenylisothiocyanat, 3,4-Dimethoxyphenylisothiocyanat, 4-Methoxy-2-nitrophenylisothiocyanat, 2-Methoxy-4-nitrophenylisothiocyanat, 4-Methyl-2-nitrophenylisothiocyanat, (2-Methoxy-5-phenyl)phenylisothiocyanat, 2,4,6-Trifluorphenylisothiocyanat, 2,4,5-Trichlorphenylisothiocyanat, 2,4,6-Trichlorphenylisothiocyanat, 2,3,4-Trichlorphenylisothiocyanat, 2,4,6-Tribromphenylisothiocyanat, 2,4,6-Trimethylphenylisothiocyanat, 4-Brom-2,6-dimethylphenylisothiocyanat, 3,4,5-Trimethoxyphenylisothiocyanat, 2,3,5,6-Tetrafluorphenylisothiocyanat, 2,3,4,5-Tetrachlorphenylisothiocyanat, Pentafluorphenylisothiocyanat, 1-Naphthylisothiocyanat, 3,4-Methylendioxybenzylisothiocyanat, Triphenylmethylisothiocyanat, 4-(trans-4-propylcyclohexyl)phenylisothiocyanat, 4-tert.-Butylphenylisothiocyanat.

Die folgenden erfindungsgemäßen substituierten Spiro-Verbindungen wurden wie unter 1a. beschrieben hergestellt.

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

	Name	[M+H]
[1]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäurephenylamid	366,4
[2]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäurephenylamid	336,4
[3]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäurephenylamid	370,9
[4]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäurephenylamid	392,5
[5]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäurephenylamid	350,4
[6]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäurephenylamid	404,4
[7]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-m-tolylamid	380,5
[8]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-m-tolylamid	380,5
[9]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-m-tolylamid	350,4
[10]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-m-tolylamid	384,9
[11]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-m-tolylamid	406,5
[12]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-m-tolylamid	364,5
[13]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-m-tolylamid	418,4
[14]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-ethyl-phenyl)-amid	394,5
[15]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-ethyl-phenyl)-amid	394,5
[16]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-ethyl-phenyl)-amid	364,5
[17]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-ethyl-phenyl)-amid	398,9
[18]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-ethyl-phenyl)-amid	420,6
[19]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-ethyl-phenyl)-amid	378,5
[20]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-ethyl-phenyl)-amid	432,5
[21]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-propyl-phenyl)-amid	408,5
[22]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-propyl-phenyl)-amid	378,5
[23]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-propyl-phenyl)-amid	412,9
[24]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-propyl-phenyl)-amid	434,6
[25]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-propyl-phenyl)-amid	392,5
[26]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-propyl-phenyl)-amid	446,5
[27]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-fluor-phenyl)-amid	384,4
[28]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-fluor-phenyl)-amid	354,4

[29]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-fluor-phenyl)-amid	388,8
[30]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-fluor-phenyl)-amid	410,5
[31]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-fluor-phenyl)-amid	368,4
[32]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-fluor-phenyl)-amid	422,4
[33]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-chlor-phenyl)-amid	400,9
[34]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-chlor-phenyl)-amid	370,9
[35]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-chlor-phenyl)-amid	405,3
[36]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-chlor-phenyl)-amid	427,0
[37]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-chlor-phenyl)-amid	384,9
[38]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-chlor-phenyl)-amid	438,8
[39]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid	400,9
[40]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid	370,9
[41]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid	405,3
[42]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid	427,0
[43]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid	384,9
[44]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-iodo-phenyl)-amid	462,3
[45]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-iodo-phenyl)-amid	518,4
[46]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-iodo-phenyl)-amid	530,3
[47]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid	396,5
[48]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid	366,4
[49]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid	400,9
[50]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid	422,5
[51]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid	380,5
[52]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid	434,4
[53]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-methylsulfanyl-phenyl)-amid	412,5
[54]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-methylsulfanyl-phenyl)-amid	382,5
[55]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-methylsulfanyl-phenyl)-amid	416,9
[56]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-methylsulfanyl-phenyl)-amid	438,6
[57]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-methylsulfanyl-phenyl)-amid	396,5
[58]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-methylsulfanyl-phenyl)-amid	450,5
[59]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-methylsulfanyl-phenyl)-amid	412,5

WO 2006/122770

PCT/EP2006/004652

[60]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-methylsulfanyl-phenyl)-amid	382,5
[61]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-methylsulfanyl-phenyl)-amid	416,9
[62]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-methylsulfanyl-phenyl)-amid	438,6
[63]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-methylsulfanyl-phenyl)-amid	396,5
[64]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-methylsulfanyl-phenyl)-amid	450,5
[65]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methylsulfanyl-phenyl)-amid	412,5
[66]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methylsulfanyl-phenyl)-amid	382,5
[67]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methylsulfanyl-phenyl)-amid	416,9
[68]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methylsulfanyl-phenyl)-amid	438,6
[69]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methylsulfanyl-phenyl)-amid	396,5
[70]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-methylsulfanyl-phenyl)-amid	450,5
[71]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-isopropyl-phenyl)-amid	408,5
[72]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-isopropyl-phenyl)-amid	378,5
[73]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-isopropyl-phenyl)-amid	412,9
[74]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-isopropyl-phenyl)-amid	434,6
[75]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-isopropyl-phenyl)-amid	392,5
[76]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-isopropyl-phenyl)-amid	446,5
[77]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid	408,5
[78]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid	378,5
[79]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid	412,9
[80]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid	434,6
[81]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid	392,5
[82]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid	446,5
[83]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-trifluormethyl-phenyl)-amid	434,4
[84]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-trifluormethyl-phenyl)-amid	404,4
[85]	3-(4-Chlor-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-trifluormethyl-phenyl)-amid	438,8
[86]	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-trifluormethyl-phenyl)-amid	460,5
[87]	3-p-Tolyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-trifluormethyl-phenyl)-amid	418,4
[88]	3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(2-trifluormethyl-phenyl)-amid	472,4
[89]	3-(3-Methoxy-phenyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-trifluormethyl-phenyl)-amid	434,4
[90]	3-Phenyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-(3-trifluormethyl-phenyl)-amid	404,4